



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE VALENCIA
“San Vicente Mártir”

**EFFECTO DEL TRATAMIENTO CON ESTATINAS EN EL PRONÓSTICO DE
LOS PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR**

**TRABAJO FIN DE GRADO PARA OPTAR AL TÍTULO DE
“GRADO EN MEDICINA”**

Presentado por:

Dña. ARANZAZU CARO ORTEGA

Tutor/a:

Dr. D. AURELIO QUESADA DORADOR

Valencia, 10 de mayo de 2021



Universidad
Católica de
Valencia
San Vicente Mártir

FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE VALENCIA
“San Vicente Mártir”

**EFFECTO DEL TRATAMIENTO CON ESTATINAS EN EL PRONÓSTICO DE
LOS PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR**

**TRABAJO FIN DE GRADO PARA OPTAR AL TÍTULO DE
“GRADO EN MEDICINA”**



Universidad
Católica de
Valencia
San Vicente Mártir

FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD

Agradecimientos

A mis padres por su apoyo incondicional.

Al Doctor Aurelio Quesada Dorador por haberme enseñado a investigar, por su trato y su paciencia. Tiene mi respeto y admiración.

Al Doctor Marcelino Pérez Bermejo por su disponibilidad y ayuda desinteresada.

A mis compañeros Carlos Rodríguez Pellicer y Luis Ángel Urgoiti por compartir esta etapa formando un equipo.



Universidad
Católica de
Valencia
San Vicente Mártir

FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD

ÍNDICE

1.	ABREVIATURAS	1
2.	RESUMEN	4
3.	INTRODUCCIÓN	6
3.1.	FIBRILACION AURICULAR.....	6
3.1.1.	Definición.....	6
3.1.2.	Epidemiología	6
3.1.3.	Fisiopatología	7
3.1.4.	Factores de riesgo para desarrollar FA	9
3.1.5.	Clínica	10
3.1.6.	Clasificación	11
3.1.7.	Screening	12
3.1.8.	Métodos diagnósticos.....	13
3.1.9.	Tratamiento de la FA	14
3.1.9.1.	A: Anticoagulación / Evitar accidente cerebrovascular	15
3.1.9.2.	B: <i>Better symptom management</i> : Mejor manejo de los síntomas	16
3.1.9.2.1.	Control de la frecuencia cardiaca (FC)	16
3.1.9.2.2.	Control del ritmo cardiaco.....	17
3.1.9.2.3.	Prevención de recurrencia de la Fibrilación Auricular	19
3.1.9.3.	C: <i>Cardiovascular and Comorbidity optimization</i> : Optimización cardiovascular y de las comorbilidades... ..	20
3.2.	ESTATINAS	21
3.2.1.	Enfermedad cardiovascular y aterogénesis.....	21
3.2.2.	Marco histórico	21
3.2.3.	Clasificación	22
3.2.4.	Efectos.....	24
4.	HIPÓTESIS.....	27
5.	OBJETIVOS	27
5.1.	Objetivos generales.....	27

5.2.	Objetivos específicos.....	27
6.	MATERIAL Y MÉTODOS.....	27
6.1.	Preguntas PICO.....	27
6.2.	Tipo de diseño	28
6.3.	Ámbito del estudio.....	28
6.4.	Periodo de estudio.....	39
6.5.	Características de la muestra	29
6.5.1.	Criterios de inclusión y exclusión.....	29
6.5.2.	Descripción de la muestra.....	29
6.5.3.	Tamaño de la muestra.....	30
6.5.4.	Grupos estudiados	30
6.6.	Variables.....	32
6.6.1.	Definición de las variables y escalas de medida	38
6.6.2.	Fuentes de información de las variables.....	38
6.7.	Procedimientos y protocolos	38
6.7.1.	Método de recogida de datos, almacenamiento y registro	38
6.7.2.	Análisis estadístico.....	39
6.8.	Consideraciones éticas.....	40
7.	RESULTADOS	41
7.1.	Características basales de la muestra	41
7.2.	Comparación de las características clínicas y analíticas del episodio de FA.....	47
7.3.	Comparación de la asistencia terapéutica durante el episodio índice ...	47
7.4.	Comparación de la asistencia terapéutica después del episodio índice .	48
7.5.	Comparación de la recidiva de FA tras el episodio índice y tras CVE programada.....	49
7.6.	Comparación de los eventos adversos en el seguimiento	51
7.7.	Análisis comparativo de recurrencia de FA / supervivencia del ritmo sinusal según la toma de estatinas	51
7.8.	Análisis multivariante	54
8.	DISCUSIÓN.....	55
8.1.	Reducción de recidivas de FA.....	55



8.1.1.	Tras CVE programada	55
8.1.2.	Derivadas de urgencias	56
8.2.	Diferencias en el pronóstico de la FA según recibir tratamiento con estatinas	61
8.2.1.	Diferencias en la mortalidad.....	61
8.2.2.	Diferencias en otros eventos adversos a largo plazo.....	64
9.	LIMITACIONES.....	66
10.	CONCLUSIONES	68
11.	ANEXO.....	69
12.	BIBLIOGRAFÍA	77

1. ABREVIATURAS

- FA: fibrilación auricular
- VP: venas pulmonares
- DM: diabetes mellitus
- SAOS: síndrome de apnea obstructiva del sueño
- HTA: hipertensión arterial
- IC: insuficiencia cardiaca
- IAM: infarto agudo de miocardio
- ACV: accidente cerebrovascular
- EHRA: Asociación Europea del Ritmo Cardíaco
- ECA: ensayos clínicos aleatorizados
- ECG: electrocardiograma
- ETT: ecocardiograma transtorácico
- ACO: anticoagulantes orales
- ICC: insuficiencia cardiaca congestiva
- MCH: miocardiopatía hipertrófica
- AIT: accidente isquémico transitorio
- FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo
- AVK: anticoagulantes orales antagonistas de la vitamina K
- NACO: anticoagulantes orales no antagonistas de la vitamina K
- TTR: tiempo en rango terapéutico
- OI: orejuela izquierda
- ACO: anticoagulantes orales
- Lpm: latidos por minuto
- HVI: hipertrofia ventricular izquierda
- VI: ventrículo izquierdo
- IC: insuficiencia cardiaca
- ETE: ecocardiograma transesofágico
- AAD: fármaco antiarrítmico
- CAD: enfermedad de las arterias coronarias.
- EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica

- LA: aurícula izquierda
- TE: tromboembolismo
- ECV: enfermedad cardiovascular
- NO: óxido nítrico
- RCV: riesgo cardiovascular
- HMG-CoA reductasa: 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA reductasa
- c-LDL: colesterol LDL
- R-LDL: receptores de LDL
- FPP: farnesilpírofosfato
- GGPP: geranilgeranilpírofosfato
- eNOS: enzima óxido nítrico sintetasa
- ERP: periodo refractario efectivo
- CVE: cardioversión eléctrica
- PICO: Paciente, Intervención, Comparación y Resultado (*Outcome*)
- CHGUV: Consorcio del Hospital General Universitario de Valencia
- MCI: miocardiopatía isquémica
- HBPM: Heparina de bajo peso molecular
- CVF: cardioversión farmacológica
- RS: ritmo sinusal
- DT: desviación típica
- BOE: boletín Oficial del Estado
- CEIC: Comité Ético de Investigación Clínica
- ERC: Enfermedad Renal Crónica
- SAHS: Síndrome de Apnea Hipopnea del Sueño
- MCD: Miocardiopatía Dilatada
- MCH: Miocardiopatía Hipertrófica
- MC: Miocardiopatía
- Pat valv Ao: patología de válvula aórtica
- Pat valv mit: patología de válvula mitral
- AAS: Ácido Acetilsalicílico
- EAP: Edema Agudo de Pulmón



- FC: Frecuencia Cardíaca
- CV: Cardioversión
- FAP: fibrilación auricular paroxística
- BCC: bloqueador de los canales de calcio
- PCR: proteína C reactiva
- *MACCE*: muerte y eventos cardiacos y cerebrovasculares mayores
- *NACCE*: muerte por cualquier causa, accidente cerebrovascular, síndrome coronario agudo o hemorragia mayor
- PAS: Presión Arterial Sistólica
- PAD: Presión Arterial Diastólica
- mmHg: milímetros de mercurio
- SatO₂: Saturación de Oxígeno

2. RESUMEN

Introducción: las estatinas, además del efecto hipolipemiente, inhiben la síntesis de isoprenoides, obteniendo efectos pleiotrópicos como la estabilización de la placa aterosclerótica y un efecto antiinflamatorio, que podría influir en la evolución de la fibrilación auricular (FA).

Objetivos: analizar si el tratamiento con estatinas mejora el pronóstico de pacientes con FA, reduciendo recidivas y morbimortalidad.

Material y método: se recogieron datos de pacientes de Urgencias entre 2010-2015 de un hospital general (n= 1407) dividiéndolos según recibieran estatinas (555) o no (852). Se siguieron mínimo durante 1 año recogiendo recidivas de FA tras asistencia a urgencias, tras CVE programada, y mortalidad y eventos adversos.

Resultados: los pacientes con estatinas presentaban basalmente mayor edad, HTA, DM, dislipemia y ACV. Se observó un aumento del tiempo de recidiva de FA tras la asistencia a urgencias ($665,08 \pm 536,12$ estatinas vs $517,48 \pm 517,97$ no estatinas) y tras CVE programada ($380,30 \pm 466,28$ estatinas vs $313,73,26 \pm 431,92$ no estatinas) en el grupo de estatinas, siendo esta diferencia significativa en el Kaplan-Meier tras CVE programada (log-rank $p=0,043$). Los valores de proteína C reactiva fueron menores en el grupo con estatinas (2,75 mg/dL vs 3,74 mg/dL), planteándose como posible explicación del efecto observado. La mortalidad fue mayor en los pacientes sin estatinas (47,1% frente a 34,8% $p<0,001$) y no hubo diferencias significativas en otros eventos adversos.

Conclusiones: el uso de estatinas se asoció a un mayor tiempo hasta la recidiva de FA tras CVE programada. El tratamiento con estatinas se asoció a una menor mortalidad.

Palabras clave: fibrilación atrial, inflamación, estatinas.

ABSTRACT

Introduction: statins, in addition to the lipid-lowering effect, inhibit the synthesis of isoprenoids, obtaining pleiotropic effects such as stabilization of the atherosclerotic plaque and an anti-inflammatory effect, which could influence the evolution of atrial fibrillation (AF).

Objectives: to analyze if statin treatment improves the prognosis of patients with AF, reducing relapses and morbidity and mortality.

Material and method: data were collected from emergency room patients between 2010-2015 from a general hospital (n = 1407) dividing them according to whether they received statins (555) or not (852). They were followed for at least 1 year, collecting recurrences of AF after attending the emergency room, after scheduled EVC, and mortality and adverse events.

Results: patients with statins presented baseline older age, hypertension, DM, dyslipidemia and stroke. An increase in AF recurrence time was observed after attending the emergency room (665.08 ± 536.12 statins vs 517.48 ± 517.97 non-statins) and after programmed CVE (380.30 ± 466.28 statins vs $313.73.26 \pm 431.92$ non-statins) in the statin group, this difference being significant in the Kaplan-Meier after programmed CVE (log-rank $p = 0.043$).

C-reactive protein values were lower in the group with statins (2.75 mg/dL vs 3.74 mg/dL), posing as a possible explanation for the observed effect.

Mortality was higher in patients without statins (47.1% vs 34.8% $p < 0.001$) and there were no significant differences in other adverse events.

Conclusions: the use of statins was associated with a longer time to AF recurrence after programmed ECV. Statin treatment was associated with lower mortality.

Key words: atrial fibrillation, inflammation, statins.

3. INTRODUCCIÓN

3.1.FIBRILACION AURICULAR

3.1.1. Definición

La fibrilación auricular (FA) es una “taquiarritmia supraventricular que consiste en una activación eléctrica auricular descoordinada y, en consecuencia, una contracción auricular ineficaz”.¹

3.1.2. Epidemiología

La FA es la arritmia cardíaca sostenida más prevalente a nivel mundial. Afecta a 43,6 millones de personas¹ y se espera que su prevalencia aumente en más de un 60% en 2050.² Su importancia radica en su asociación a una mayor mortalidad y morbilidad, siendo sus consecuencias clínicas más importantes el accidente cerebrovascular debido a émbolos cardíacos,³ la insuficiencia cardíaca, y una mortalidad temprana.^{4,5,6} Constituye un gran problema para la salud pública,⁵ siendo aproximadamente el 2% del gasto total de la atención sanitaria en los países desarrollados.⁷

En Europa, el número de personas afectadas por FA en 2018 fue 8 millones y se espera que aumente 2,3 veces en 2060.⁸ Según la guía 2020 de la ESC sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibrilación auricular¹ se estima que uno de cada 3 europeos tiene un riesgo aumentado de padecer FA desde los 55 años.

La FA afectaba a 8 millones de personas y se espera que aumente drásticamente 2.3 veces para 2060,⁸ teniendo uno de cada 3 europeos un riesgo aumentado de padecer FA desde los 55 años.¹

En España, el estudio *OFRECE*, realizado en 2014 para estudiar la prevalencia de la FA en la población española, estimó que había más de un millón de pacientes con FA en España, de los cuales más de 90.000 no estaban diagnosticados y que la prevalencia en mayores de 40 años era de un 4,4% aumentando de manera escalonada a partir de los 60 años.⁹

Respecto a las características demográficas generales de los pacientes con FA, se ha observado que la prevalencia de FA es más alta entre la raza blanca, considerando como tal a los europeos y los americanos.⁸

Además de las diferencias étnicas, el sexo también juega un papel importante siendo la incidencia, prevalencia y el riesgo de padecer FA ajustado por edad, mayor en los hombres que en las mujeres.¹

En cuanto a la edad, existe una mayor prevalencia de FA en población de edad avanzada, siendo el 70% de las personas con FA en Europa occidental, Australia y Norteamérica mayores 65 años.⁸

Este aumento en la prevalencia e incidencia de FA con los años se cree que es debido a múltiples factores entre los que se encuentran: una mejor detección de FA¹ debido a los avances tecnológicos actuales,⁸ la mayor sensibilización entre profesionales de la salud y los pacientes y las mejoras en las terapias médicas^{8,10}, además del aumento de la prevalencia de factores de riesgo⁷ y el envejecimiento de la población con una pirámide poblacional inversa.^{3,11}

3.1.3. Fisiopatología

La fisiopatología de la FA es multifactorial, pudiendo ser el resultado final de varios procesos fisiopatológicos diferentes. Estos procesos pueden ser heterogéneos entre los diferentes individuos que la padecen e incluso puede cambiar el proceso fisiopatológico en un mismo individuo con el tiempo.

En la última década, se ha evolucionado hacia una mayor comprensión del mecanismo fisiopatológico de la FA. Se sabe que el inicio y el mantenimiento de la FA están vinculados a la interacción entre un disparador/trigger y un sustrato.^{4,6}

- Iniciación de la FA: disparo ectópico

El "disparador" es un foco de disparo rápido en una zona diferente al nodo sinusal que puede actuar como un iniciador de la arritmia.

Existen diferentes hipótesis respecto al origen del disparador. La teoría más vigente en la actualidad se centra en un origen del latido auricular prematuro en un solo foco ectópico o en unos pocos. Estos focos descargan rápidamente, iniciando una actividad eléctrica irregular a través de las aurículas, lo que lleva a una conducción fibrilatoria. El origen más habitual son las mangas miocárdicas dentro del ostium de las venas pulmonares (VP) en la aurícula izquierda. También se han implicado otras áreas, como la pared de las aurículas derecha e izquierda, el tabique interauricular, el seno coronario y la vena cava superior, siendo estos menos habituales.

Asimismo, se ha demostrado que los miocitos de las VP poseen diferencias en la electrofisiología celular, la anatomía macroscópica y la geometría de la fibra respecto al

miocardio auricular, que las predisponen la activación focal rápida o la activación reentrante.⁶

Por otro lado, un factor importante en la patogénesis de la conducción irregular es el aumento de la actividad parasimpática. Aunque el tono adrenérgico simpático regula el mantenimiento de la actividad fibrilatoria, el inicio de la fibrilación auricular se atribuye a la estimulación colinérgica. Los plexos ganglionares, que son conglomerados de ganglios autónomos en la superficie epicárdica del corazón, pueden desempeñar un papel en el inicio y mantenimiento de la FA. Finalmente, la FA también puede desencadenarse ocasionalmente por otras formas de arritmia supraventricular.^{4,6}

- Perpetuación de la FA: remodelado y la reentrada

El mantenimiento de la FA generalmente requiere un "sustrato"; características electrofisiológicas, mecánicas y anatómicas de las aurículas que sostienen la FA al estabilizar el mecanismo de la reentrada. El desarrollo de este sustrato generalmente incluye elementos eléctricos y estructurales de remodelación auricular, los cuales pueden estar presentes al inicio de la historia natural de la arritmia o ser desencadenados por la misma.
6,12,13

Por lo que respecta a la remodelación eléctrica, esta abarca cambios en las propiedades de los canales iónicos que afectan la activación y conducción del miocardio auricular. En un corazón sin patología, la duración del potencial de acción y el período refractario auricular son más cortos en comparación con los ventrículos y, además, existe una heterogeneidad regional dentro y entre las aurículas. Por esto, el miocardio auricular es más propenso al desarrollo de descargas más rápidas y patrones complejos de conducción. La base molecular de los disparos ectópicos de las PV se ha atribuido principalmente al manejo anormal del calcio en la fase diastólica, produciéndose una despolarización espontánea de miocitos, una hiperpolarización auricular (por el aumento de las corrientes externas de K^+) y la heterogeneidad de corriente (por la interrupción de las interconexiones eléctricas entre los haces musculares), lo que promueve la reentrada y los patrones caóticos de activación auricular.^{6,12}

A su vez, la remodelación estructural se refiere a alteraciones en la arquitectura del tejido, tanto microscópicas (fibrosis, inflamación, infiltración grasa, etc), como macroscópicas (dilatación auricular progresiva).¹⁴

La remodelación eléctrica y estructural conduce a periodos refractarios cortos, retrasos y bloqueos de la conducción, aumentando el riesgo de formación de diferentes frentes de onda y los circuitos de reentrada. La persistencia de la arritmia con el tiempo empeora la remodelación eléctrica y estructural pudiendo perpetuar la arritmia siguiendo el famoso postulado “la FA engendra FA”.^{13,14,15}

3.1.4. Factores de riesgo para desarrollar FA

Los factores de riesgo inducen cambios estructurales e histopatológicos en la aurícula (tales como fibrosis, inflamación y cambios celulares y moleculares), que aumentan la susceptibilidad a la FA. Además, la FA también puede conducir al desarrollo de factores de riesgo de FA adicionales que alteran aún más el sustrato auricular.¹²

Gracias a las mejoras en el conocimiento de los mecanismos que intervienen en la génesis de la FA, se conoce que diferentes factores intervienen en la formación de un sustrato auricular vulnerable.

Entre esos factores, encontramos factores de riesgo no modificables como la genética, la edad, el sexo o la etnia. Incidiendo en los estudios genéticos, se ha visto que existen diecisiete señales independientes para FA en catorce regiones genómicas diferentes. La edad avanzada, el sexo masculino y la ascendencia europea son fuertes factores de riesgo que hacen susceptible al individuo de padecer FA.

Por otro lado, intervienen también factores de riesgo modificables sobre los que incidir como el estilo de vida sedentario (aunque niveles extremos de actividad física también se asocian a más riesgo de FA), el tabaquismo, la obesidad, la diabetes mellitus (DM), la apnea obstructiva del sueño (SAOS), y la hipertensión arterial (HTA). Además, se ha demostrado que cada uno de estos factores individualmente induce la remodelación estructural y eléctrica de las aurículas.^{12,14,16,17}

Como resultado clínico, el mantenimiento de la arritmia y los cambios eléctricos y estructurales producidos en las aurículas, pueden ocasionar ictus, tromboembolismo sistémico extracraneal, demencia, insuficiencia cardíaca (IC), infarto agudo de miocardio (IAM), tromboembolismo venoso e incluso producir la muerte.

En lo referente a la IC y al IAM, ambos aumentan el riesgo de FA, y la FA aumenta el riesgo de estos, creando un ciclo de retroalimentación positiva que aumenta la mortalidad. En cuanto al accidente cerebrovascular (ACV) y el tromboembolismo, está bien establecido que

la FA aumenta su riesgo de aparición como efecto adverso y por ello la importancia de su tratamiento preventivo. Sin embargo, el papel de la anticoagulación para prevenir la demencia atribuida a la FA está menos establecido.¹²

3.1.5. Clínica

Los pacientes con FA poseen menor calidad de vida con respecto a pacientes sanos debido a los síntomas que esta puede ocasionar. De los pacientes con FA, un 25-40% no tienen síntomas o son leves y 15-30% refiere síntomas graves o incapacitantes. Es importante destacar que los síntomas pueden estar relacionados con afecciones concomitantes subtratadas, como la HTA o la IC.

Dado que los síntomas relacionados con la FA pueden variar de ninguno a incapacitante, y las decisiones de tratamiento de control del ritmo están influenciadas por la gravedad de los síntomas, se utiliza la escala de síntomas de la Asociación Europea del Ritmo Cardíaco (EHRA) para clasificarlos. En ella se evalúan seis síntomas (palpitaciones, fatiga, mareos, disnea, dolor torácico y ansiedad) durante la FA, y cómo afectan a la actividad diaria del paciente. (tabla 1).^{1,18}

Tabla 1: Escala de síntomas EHRA.^{1,18}

Escala de síntomas EHRA		
Puntuación	Síntomas	Descripción
1	Ninguno	La FA no causa ningún síntoma
2a	Leve	Actividad diaria normal que no se ve afectada por los síntomas relacionados con la FA
2b	Moderado	La actividad diaria normal no se ve afectada por los síntomas relacionados con la FA, pero el paciente está preocupado por los síntomas
3	Grave	Actividad diaria normal afectada por síntomas relacionados con la FA
4	Incapacidad	Interrupción de la actividad diaria normal

FA: fibrilación auricular

3.1.6. Clasificación

La clasificación de la FA se hace en base a la presentación, la duración y la terminación espontánea de los episodios, distinguiéndose tradicionalmente 5 tipos: diagnosticada por primera vez, paroxística, persistente, persistente de larga duración y permanente, que se comentan a continuación. Si los pacientes sufrieran episodios tanto paroxísticos como persistentes, se emplearía el tipo más frecuente para su clasificación.^{1,18}

- FA Diagnosticada por primera vez: no ha sido diagnosticada antes, independientemente de la duración de la arritmia o la presencia y la gravedad de los síntomas relacionados con ella.
- FA paroxística: termina espontáneamente o con intervención dentro de los 7 días posteriores al inicio y con mayor frecuencia dentro de las primeras 48 horas. Depende principalmente de los desencadenantes, a menudo extrasístoles de las VP, por lo que es la que más se beneficiara de una terapia de ablación con catéter. Si no se aborda a tiempo puede degenerar en una forma sostenida de FA.
- FA persistente: tiene una duración de más de 7 días y menos de 1 año y en este subtipo de FA, se necesitan tanto desencadenantes como un sustrato mantenedor.
- FA persistente de larga duración: tiene una duración ≥ 1 año y es importante distinguirla de la anterior porque nos hace conocedores de que la arritmia está en un estadio más avanzado y probablemente responda peor al tratamiento farmacológico, la cardioversión y la terapia de ablación con catéter. Este tipo de FA depende del sustrato mantenedor y de factores perpetuadores.
- FA permanente: tipo de FA en la que el tanto el médico como el paciente han aceptado su persistencia y no se intenta recuperar el ritmo sinusal.^{1,4,18, 19}

Además, en las nuevas recomendaciones de la *guía 2020 de la ESC sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibrilación auricular*,¹ se sugiere como herramienta para caracterizar estructuradamente a los pacientes con FA, las 4S-AF (figura 1).

La 4S-AF consta de 4 dominios: riesgo de accidente cerebrovascular (ACV), gravedad de los síntomas, Gravedad de la carga de FA y gravedad del sustrato. Es una forma de realizar una evaluación clínica global del paciente y podría proporcionar información pronóstica, aunque su utilidad clínica y el valor pronóstico, deberán validarse en diferentes ensayos clínicos.¹

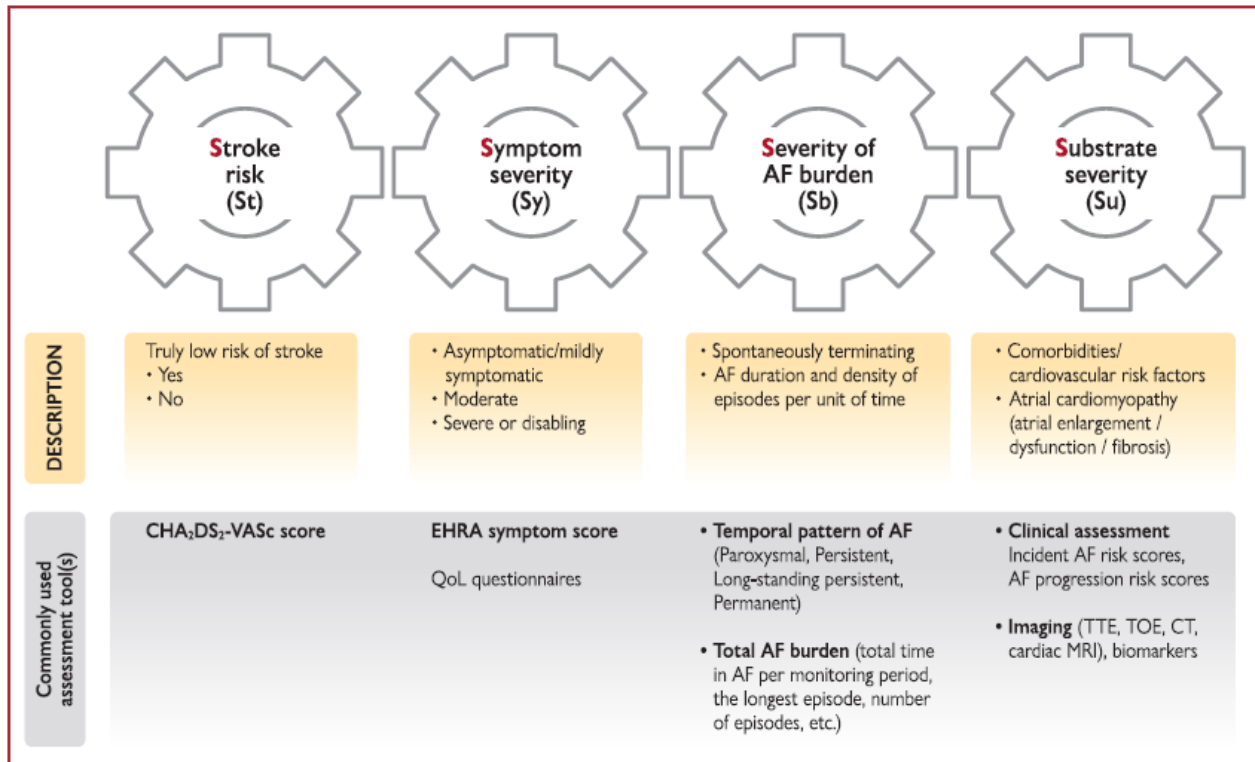


Figura 1. Esquema 4S-AF como ejemplo de caracterización estructurada de AF.¹

3.1.7. Screening

Aunque la FA cumple muchos criterios para realizar su screening a nivel poblacional, los datos de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) sobre los beneficios para la salud de su detección precoz son escasos.

Actualmente existen hasta nueve sistemas de screening para la FA, entre los que se encuentran el electrocardiograma (ECG) recogido por un reloj inteligente o el teléfono móvil. Estos avances probablemente producirán opciones prácticas y económicas para su detección en un futuro próximo.

De entre las recomendaciones para el screening de la FA se encuentra el screening oportunista mediante la toma de pulsos o la tira de ritmo de ECG en pacientes ≥ 65 años o hipertensos. En personas ≥ 75 años o con alto riesgo de ACV se debe considerar el cribado sistemático del ECG para detectar FA.¹

3.1.8. Métodos diagnósticos

Para establecer el diagnóstico de FA se requiere la realización de un ECG de 12 derivaciones o un trazado de ECG de una derivación de ≥ 30 segundos, cumpliendo ambos los siguientes 3 criterios:

- Intervalos RR irregulares, cuando la conducción auriculo-ventricular no está alterada.
- Ausencia de ondas P claramente discernibles. Existencia de ondas f (varían en morfología, amplitud, longitud de ciclo y relación con el QRS).
- Irregularidad auricular: la longitud del ciclo auricular (cuando es discernible), es variable y suele ser < 200 ms, es decir, la frecuencia auricular es > 300 latidos por minuto.

Después de esto, se debe realizar una buena historia clínica aplicando el 4S-AF.

Además, el ecocardiograma transtorácico (ETT) permitirá descartar una cardiopatía estructural y clasificar el tipo de FA en base al tamaño auricular y la función ventricular.

De igual manera deberían realizarse determinaciones analíticas que incluyan hemograma, bioquímica renal y hepática, iones en sangre y hormonas tiroideas. Servirán para orientar el tratamiento antiarrítmico y antitrombótico, así como de valor basal para posteriores monitorizaciones del paciente.

Otras exploraciones, como el Holter-ECG o la ergometría, no son necesarias habitualmente, aunque hay que considerarlas en algunos pacientes seleccionados (figura 2).^{1,19}

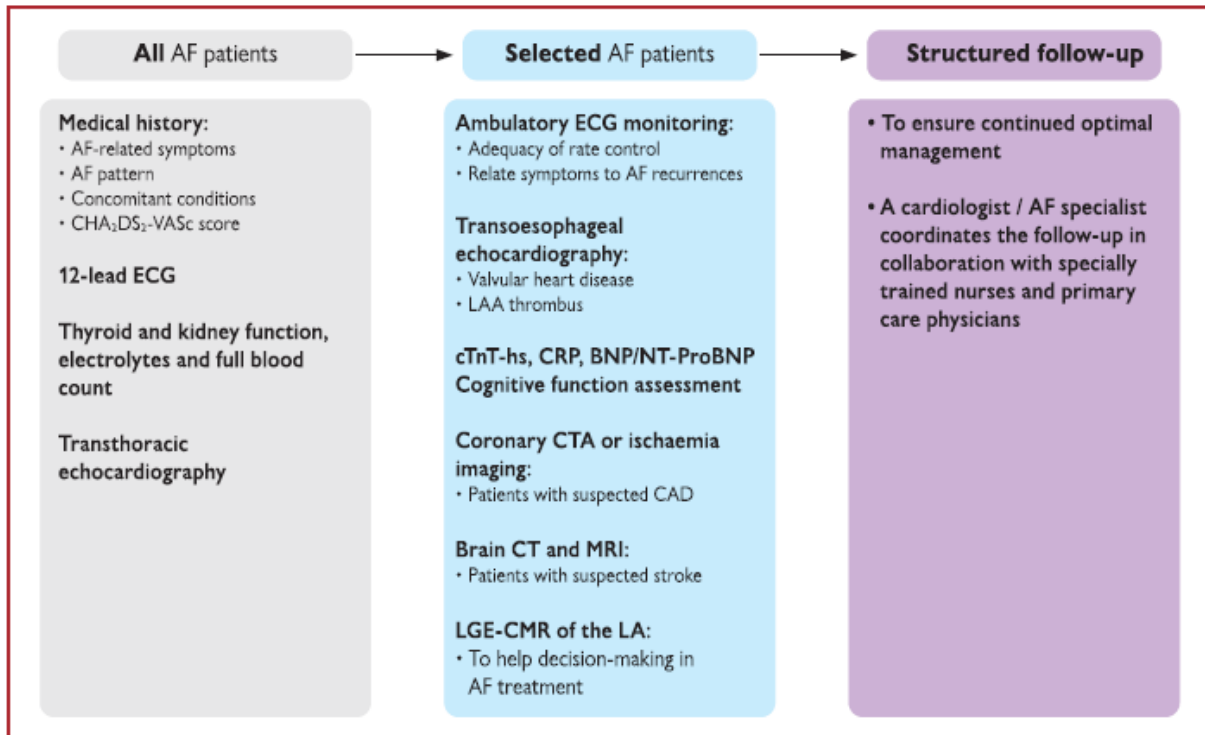


Figura 2. Diagnóstico y seguimiento en pacientes con FA.^{1,18}

3.1.9. Tratamiento de la FA

Una vez diagnosticada la FA, el siguiente paso es identificar y tratar las posibles causas reversibles de esta arritmia, como el hipertiroidismo o los problemas pulmonares agudos, ya que puede que la FA no reaparezca después de que se resuelvan.

Es importante, además, la modificación de los factores de riesgo como la pérdida de peso y el tratamiento de la hipertensión, la diabetes y la apnea obstructiva del sueño, ya que pueden reducir los episodios de FA.²⁰

Una novedad de las *guías de la ESC de 2020 para el diagnóstico y tratamiento de la FA*¹ en relación a las guías de años anteriores es la implementación de la vía ABC para el tratamiento de la FA, que se basa en 3 estrategias:

- **A Anticoagulation/Avoid stroke:** Anticoagulación/ Evitar accidente cerebrovascular
- **B: Better symptom management:** Mejor manejo de los síntomas
- **C: Cardiovascular and Comorbidity optimization** Optimización cardiovascular y de las comorbilidades

En comparación con la atención médica anterior, la vía ABC se ha asociado con un menor riesgo de muerte (por ACV, hemorragia mayor y muerte cardiovascular), de primera

hospitalización, menores tasas de eventos cardiovasculares y menores costes relacionados con la salud.¹

3.1.9.1. A: Anticoagulación / Evitar accidente cerebrovascular

El accidente cerebrovascular (ACV) es una complicación de la FA y se ha demostrado que el tratamiento con anticoagulantes orales (ACO) puede prevenir los ACV isquémicos en estos pacientes.

El riesgo de ACV se asocia con varios factores clínicos recogidos en el sistema de puntuación CHA₂DS₂VASc (tabla 2), el cual consta de: insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) o miocardiopatía hipertrófica (MCH), HTA, edad ≥ 75 años, DM, ACV o accidente isquémico transitorio (AIT), enfermedad vascular, edad de 65 a 74 años y sexo femenino.

Los pacientes sin factores de riesgo no necesitarán de la anticoagulación, pero los que tengan algún factor de riesgo (hombres ≥ 1 y mujeres ≥ 2) se beneficiarán de un tratamiento con ACO.^{1,18, 20}

Tabla 2. Escala de riesgo CHA₂DS₂-VASc.^{1,18}

Escala de riesgo CHA ₂ DS ₂ -VASc		
Factores de riesgo y definiciones		Puntos
C	Insuficiencia cardíaca congestiva. Signos/síntomas de IC o evidencia objetiva de FEVI reducida o MCH	1
H	Hipertensión. Presión arterial en reposo $> 140/190$ mmHg en al menos 2 ocasiones o tratamiento antihipertensivo en curso	1
A	Edad ≥ 75 años	2
D	Diabetes mellitus. Glucosa en ayunas > 125 mg/dl (7 mmol/l) o tratamiento hipoglucemiante oral y/o insulina	1
S	Stroke. ACV, AIT o tromboembolia previos	2
V	Enfermedad vascular. Infarto de miocardio, enfermedad arterial periférica o placa aórtica previos	1
A	Edad entre 65 y 74 años	1
Sc	Categoría de sexo (femenino)	1
Puntuación máxima		9

IC: insuficiencia cardíaca. FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo. MCH: miocardiopatía hipertrófica. mmHg: milímetros de mercurio. ACV: accidente cerebrovascular. AIT: accidente isquémico transitorio.

De entre las diferentes opciones terapéuticas para la prevención del ACV (anticoagulantes orales antagonistas de la vitamina K (AVK), anticoagulantes orales no antagonistas de la vitamina K (NACO), la antiagregación y la oclusión o exclusión de la orejuela izquierda), se recomiendan los NACO.

Como excepción se recomiendan los AVK en pacientes con válvulas cardíacas mecánicas, estenosis mitral de moderada a grave y pacientes ya tratados con AVK con un INR de entre 2.0-3.0 con TTR del 70%.

El efecto secundario más importante del tratamiento con ACO es el sangrado, pero el riesgo de tener un ACV sin la toma de ACO, excede el riesgo de sangrado. En este sentido se recomienda evaluar el riesgo de sangrado mediante la escala HAS-BLED. La identificación de paciente de alto riesgo (puntuación >3) indica la necesidad de una evaluación clínica temprana, así como revisiones frecuentes.

Cabe señalar que el tratamiento antiagregante no se recomienda.

En cuanto a la oclusión de la orejuela izquierda (OI), puede reducir el riesgo de ACV en pacientes con contraindicación de ACO a largo plazo, y se puede considerar en pacientes con FA que vayan a someterse a una cirugía cardíaca. Este procedimiento tiene altas tasas de complicaciones según revisiones sistemáticas, aunque existe la posibilidad de cierto sesgo en los datos, precisando más estudios al respecto.^{1,18}

3.1.9.2. B: Better symptom management: Mejor manejo de los síntomas

3.1.9.2.1. Control de la frecuencia cardíaca (FC)

El control de la FC es una parte esencial en el tratamiento de los pacientes con FA y su finalidad es minimizar los síntomas. El objetivo inicial del tratamiento de la frecuencia cardíaca es lograr <110 latidos por minuto (lpm).

Al producirse un evento agudo de FA de nueva aparición, en caso de FA con FEVI $\geq 40\%$, se recomiendan como fármacos de primera elección betabloqueantes y verapamilo o diltiazem. Por otro lado, en pacientes con FA y FEVI <40% se recomiendan betabloqueantes y/o digoxina.

Si con un solo fármaco no se logra el objetivo de frecuencia cardíaca, se debe considerar la terapia combinada con diferentes fármacos.

En pacientes con FEVI gravemente deprimida, se puede considerar la amiodarona IV si la frecuencia cardíaca es excesivamente alta y hay riesgo de inestabilidad hemodinámica. En el caso de los pacientes inestables, se debe considerar la cardioversión urgente.

En referencia al control farmacológico de la frecuencia cardíaca a largo plazo, los betabloqueantes son el fármaco de primera línea en monoterapia, ya que mejoran los síntomas y la función cardíaca secundarios al control de la frecuencia. El verapamilo y el diltiazem no se deben administrar si padecen además IC con FE disminuida, ya que tienen un efecto inotrópico negativo. El digital o la amiodarona podrían ser útiles para el control de la FC, pero solo en última instancia, debido a que se asocian a un aumento de mortalidad y multitud de efectos adversos extracardiacos respectivamente.

Cuando no es posible controlar la frecuencia cardíaca y los síntomas derivados de la FA con la medicación, existe como opción de tratamiento la ablación del nodo auriculo-ventricular/haz de His y el implante de un marcapasos VVI, que hará que el paciente dependa de él el resto de su vida.^{1,18}

3.1.9.2.2. Control del ritmo cardíaco

La terapia de control del ritmo se recomienda para mejorar los síntomas y la calidad de vida en pacientes con FA. Se puede realizar mediante cardioversión farmacológica, eléctrica o por ablación con catéter.

3.1.9.2.2.1. Cardioversión inmediata / cardioversión electiva.

El control del ritmo agudo puede realizarse como una cardioversión de emergencia en un paciente con FA hemodinámicamente inestable.

La cardioversión electiva se empleará para mejorar los síntomas, cuando los pacientes con FA continúen sintomáticos a pesar de un tratamiento adecuado para el control de la frecuencia cardíaca (no se ha demostrado que actuar sobre el control del ritmo, además de sobre la frecuencia, mejore el pronóstico de estos pacientes).

La cardioversión eléctrica de corriente continua sincronizada es el tratamiento de elección en pacientes con FA hemodinámicamente inestables, En pacientes estables, se puede intentar la cardioversión farmacológica o la cardioversión eléctrica.¹

3.1.9.2.2.2. Cardioversión farmacológica

La cardioversión farmacológica es un procedimiento electivo indicado en pacientes hemodinámicamente estables, después de haber considerado el riesgo tromboembólico del paciente. Su verdadera eficacia está sesgada por la restauración espontánea del ritmo sinusal dentro de las 48 h de hospitalización en el 76-83% de los pacientes con FA de aparición reciente. Debido a esto, se puede considerar la estrategia de "esperar y observar" (generalmente <24 h) en pacientes con FA de reciente aparición.¹

La cardioversión farmacológica puede restaurar el ritmo sinusal en aproximadamente el 50% de los pacientes con FA de reciente aparición y evita la necesidad de anestesia y ayuno en comparación con la cardioversión eléctrica. La elección de un fármaco específico se basa en el tipo y la gravedad de cardiopatía asociada; se utiliza vernakalant IV en la mayoría de los pacientes excepto en pacientes con SCA reciente o IC grave. La flecainida y otros fármacos del grupo Ic están indicados en pacientes con HVI, disfunción sistólica del VI y CI. En el caso de pacientes con IC o patología cardíaca estructural, se recomienda la amiodarona IV. En cuanto a los pacientes con episodios poco frecuentes de FA paroxística, se puede indicar la estrategia de la “píldora en el bolsillo” para lograr la cardioversión de la FA fuera del hospital con la autoadministración de flecainida 200-300 mg o propafenona 450-600 mg. Esta estrategia terapéutica debe usarse solo después de que se observe que es segura en un entorno monitorizado, como puede ser el hospital.^{1,18}

3.1.9.2.2.3. Cardioversión eléctrica

La cardioversión eléctrica consiste en la administración de una descarga de corriente continua sincronizada con el complejo QRS a través de electrodos colocados en el pecho. Es más eficaz que la cardioversión farmacológica y da como resultado la restauración inmediata del ritmo sinusal.

Es de destacar que el pretratamiento con fármacos antiarrítmicos puede mejorar la eficacia de la cardioversión eléctrica electiva.^{1,18}

3.1.9.2.2.4. Prevención del tromboembolismo en la cardioversión

En los pacientes que van a ser sometidos a cardioversión, tanto eléctrica como farmacológica, se debe administrar tratamiento ACO debido al riesgo inherente de ACV que conlleva la realización de esta técnica.

Los pacientes que se han mantenido en FA > 48 h o de duración desconocida, deben tomar ACO 3 semanas antes y 4 semanas después de la cardioversión (en el caso de que tenga riesgo de ACV, la ACO deberá mantenerse indefinidamente). Por el contrario, si se necesita de una cardioversión precoz, se deberá realizar una ETE para determinar la ausencia de trombos a nivel auricular y la posibilidad de realizar la cardioversión eléctrica.^{1,18}

A continuación, se muestra en la Figura 3, la toma de decisiones sobre la cardioversión en la FA.

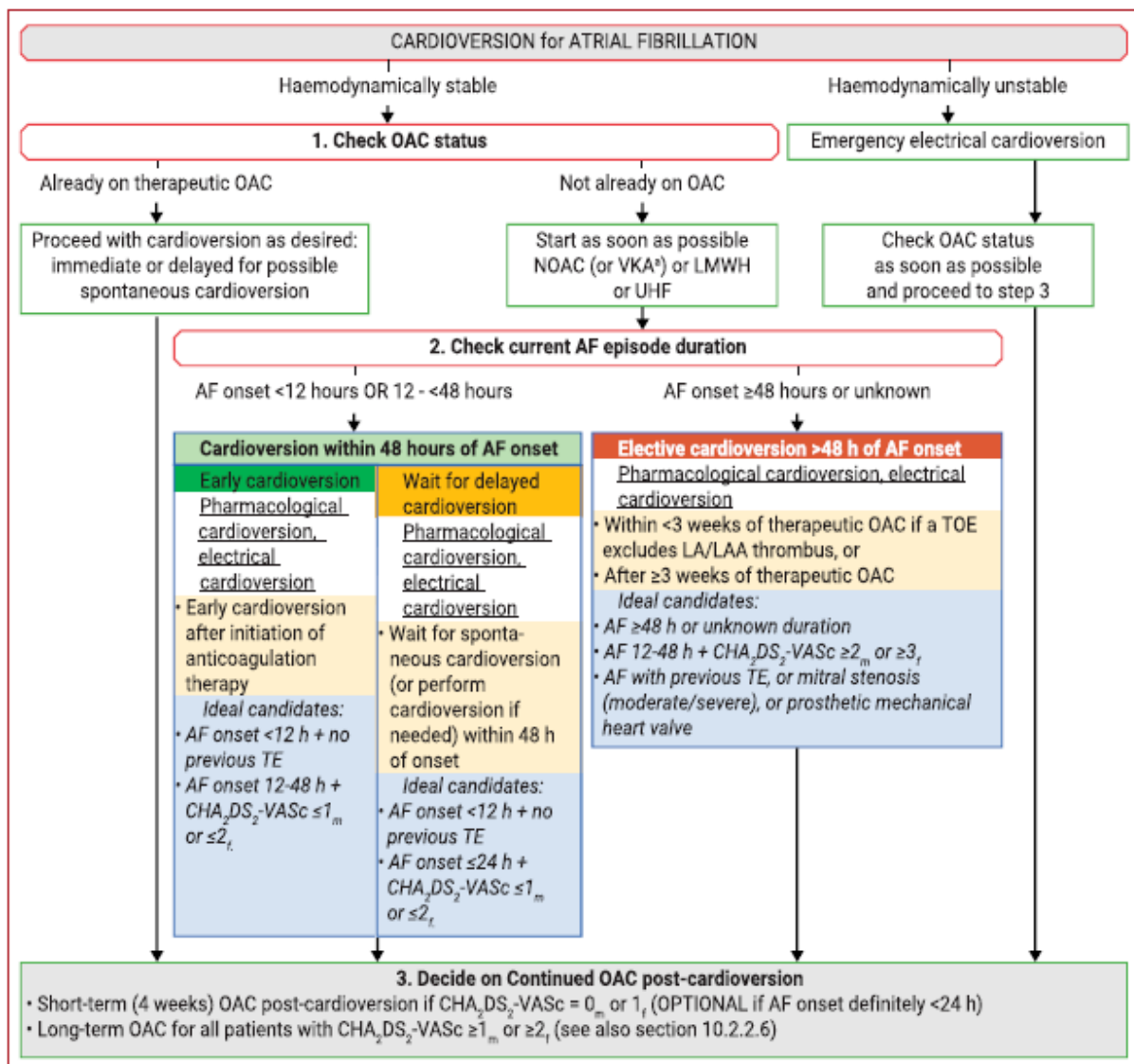


Figura 3. Diagrama de flujo para la toma de decisiones sobre la cardioversión de la FA. ^{1,18}

3.1.9.2.3. Prevención de recurrencia de la Fibrilación Auricular

3.1.9.2.3.1. Tratamiento antiarrítmico a largo plazo

La eficacia del tratamiento antiarrítmico a largo plazo para mantener el ritmo sinusal es moderada y, aunque reduce el riesgo de recurrencia de FA, no lo elimina. Las consideraciones sobre seguridad, más que la eficacia, deben ser la principal guía en la elección del fármaco. Los fármacos disponibles son los mismos que para la cardioversión farmacológica. ^{1,18}

3.1.9.2.3.2. Ablación con catéter

Consiste en el aislamiento de las venas pulmonares mediante ablación con radiofrecuencia o criobalón. Ha demostrado ser efectiva para restablecer y mantener el ritmo sinusal de los

pacientes con FA sintomática, paroxística, persistente y, probablemente, también FA persistente de larga duración. Se suele emplear como tratamiento de segunda línea tras el fracaso o la intolerancia al tratamiento con fármacos antiarrítmicos y ha demostrado una mayor eficacia que los antiarrítmicos en el mantenimiento del ritmo sinusal. Es un procedimiento razonable en pacientes seleccionados con FA sintomática e IC con FEVI reducida, ya que ha demostrado reducir la mortalidad y la tasa de hospitalización en estos pacientes.^{1,18}

3.1.9.3. C: Cardiovascular and Comorbidity optimization: Optimización cardiovascular y de las comorbilidades

El componente "C" de la vía ABC se basa en la identificación y el tratamiento de los factores de riesgo y las enfermedades concomitantes, como parte integral del tratamiento en pacientes con FA (Figura 4). Es importante la pérdida de peso, realizar actividad física moderada, tratar la hipertensión, la diabetes, la dislipemia, la IC, la enfermedad coronaria y la apnea obstructiva del sueño, entre otras, ya que pueden reducir los episodios de FA.^{1,20}

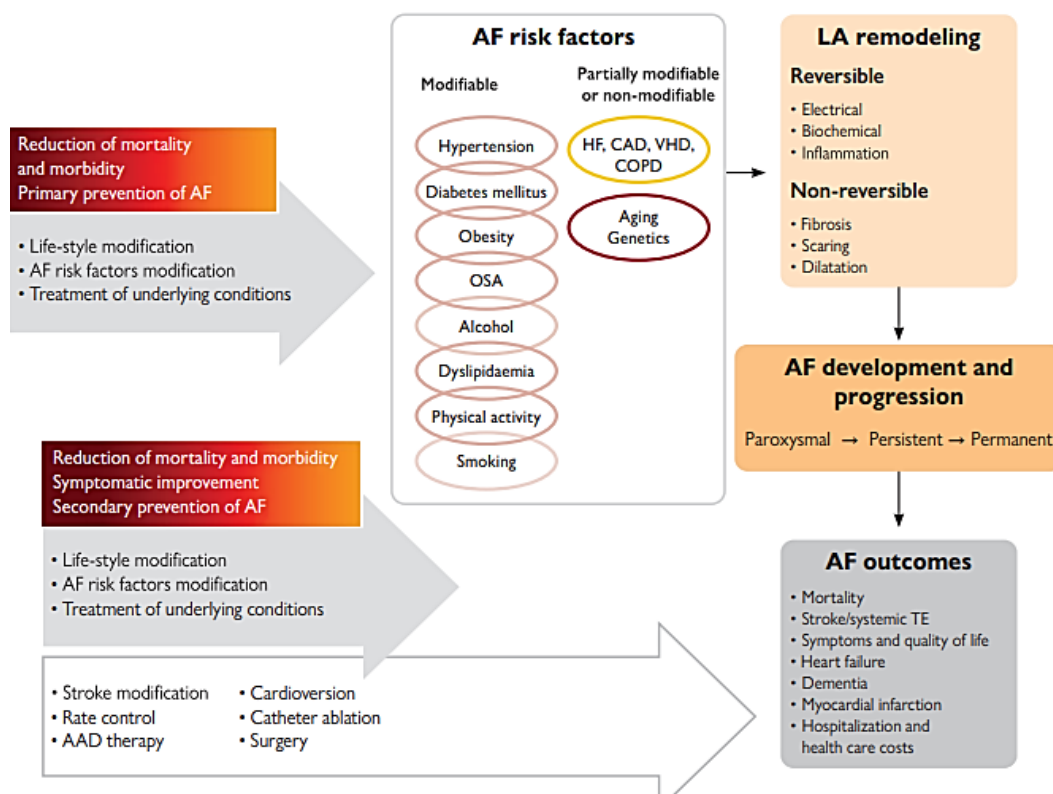


Figura 4. Papel de los factores de riesgo y las patologías subyacentes en el tratamiento de la FA.¹

AAD: fármaco antiarrítmico. FA: fibrilación auricular. CAD: enfermedad de las arterias coronarias. EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica;

LA: aurícula izquierda; AOS: apnea obstructiva del sueño; TE: tromboembolismo

3.2. ESTATINAS

3.2.1. Enfermedad cardiovascular y aterogénesis

La enfermedad cardiovascular (ECV) es la principal causa de morbilidad y mortalidad en los países desarrollados,²¹ llegando a causar más de 900.000 muertes en 2016 en EEUU,²² más de 4 millones de muertes en Europa cada año y el 31% de las muertes mundiales notificadas en 2015.^{23,24} Su base es la aterosclerosis, mecanismo fisiopatológico en el que se sustenta la cardiopatía isquémica (CI), el ACV, la enfermedad arterial periférica y la formación de aneurismas.²²

La aterosclerosis se caracteriza por una acumulación de placa debido al depósito de colesterol LDL (c-LDL) y sustancias fibrosas en las arterias con un daño endotelial subyacente,^{25,24} que parece deberse a la pérdida de óxido nítrico (NO) dentro del endotelio.^{26,27}

Se ha demostrado que los niveles elevados de c-LDL aumentan el riesgo de que una persona desarrolle placas ateroscleróticas y la consiguiente enfermedad cardiovascular.^{26,28}

Este hecho, impulsó la búsqueda de un fármaco capaz de reducir los niveles de c-LDL y que, por consiguiente, disminuyera la tasa de eventos cardiovasculares.^{21,23} Así surgieron las estatinas, inhibidor competitivo de la 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA reductasa (HMG-CoA reductasa), enzima que interviene en la biosíntesis del colesterol.^{21, 29,30}

Se han realizado múltiples estudios de investigación con el nivel más alto de evidencia científica que han demostraron la importancia de las estatinas para reducir el RCV, disminuyendo la posibilidad de IM no mortal, ACV isquémico y muerte de causa cardiovascular y de cualquier otra causa.^{21, 25} También se ha demostrado que estabilizan y reducen la placa aterosclerótica establecida. Por todo esto, es uno de los medicamentos más recetados a nivel mundial,³¹ y se usan para la prevención primaria y secundaria del RCV.^{22, 29, 32}

3.2.2. Marco histórico

El Dr. Akira Endo en 1976 pensó que algunos organismos probablemente produjeran inhibidores de la HMG-CoA reductasa como mecanismo de defensa contra la infección por microbios que requiriesen colesterol u otros esteroides para su supervivencia.³⁰ Así, se aisló la mevastatina del moho verde azulado *Penicillium citrinum*, un inhibidor competitivo de la

HMG-CoA reductasa que inhibía la biosíntesis del colesterol y reducía el colesterol sérico. Posteriormente, los investigadores de Merck aislaron lovastatina de *Aspergillus terreus*, y Brown y Goldstein demostraron que la lovastatina, además de inhibir la HMG-CoA reductasa, también aumentaba los receptores de LDL (R-LDL) de la superficie del hepatocito, demostrando que la terapia con estatinas también promovía un mayor aclaramiento de las partículas de LDL como parte de su mecanismo de acción.^{21,22} A partir de entonces, el desarrollo farmacéutico exhaustivo ha llevado a la disponibilidad en el mercado de 7 moléculas de estatinas (figura 5): atorvastatina, rosuvastatina, simvastatina, pravastatina, lovastatina, fluvastatina y pitavastatina.²⁹

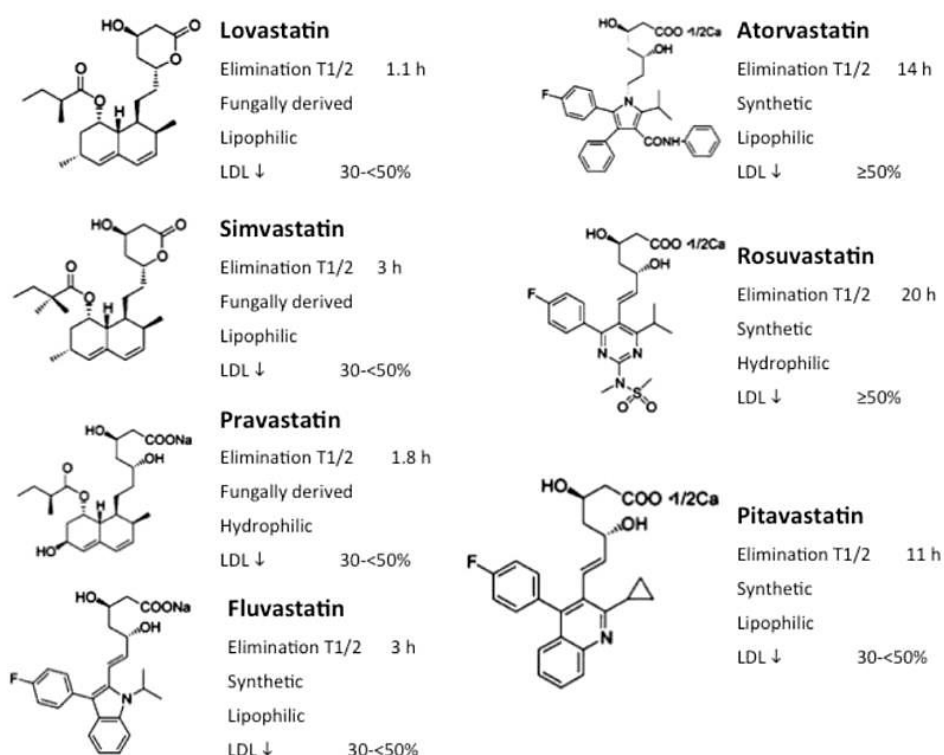


Figura 5. Estructura y propiedades farmacocinéticas de las 7 estatinas disponibles comercialmente³³

LDL: lipoproteínas de baja densidad. T1/2: vida media. H: horas

3.2.3. Clasificación

Las estatinas se pueden clasificar en función de su potencia, lipofilia y semivida de eliminación.³³

Según su potencia, se clasifican en estatinas de intensidad alta, moderada o baja (tabla 3). Las de alta intensidad reducen el c-LDL $\geq 50\%$ e incluyen atorvastatina (40 u 80 mg/día) y

rosuvastatina (20 o 40 mg/día). Las de intensidad moderada reducen el c-LDL entre 30-49%, incluyéndose en este grupo las dosis más bajas de atorvastatina y rosuvastatina. Las estatinas de baja intensidad reducen el c-LDL en <30%.^{23,25,32}

Tabla 3. Terapia con estatinas de intensidad Alta, Moderada y Baja.²³

	<i>High Intensity</i>	<i>Moderate Intensity</i>	<i>Low Intensity</i>
<i>LDL-C lowering</i>	≥50%	30%–49%	<30%
<i>Statins</i>	Atorvastatin (40 mg [†]) 80 mg Rosuvastatin 20 mg (40 mg)	Atorvastatin 10 mg (20 mg) Rosuvastatin (5 mg) 10 mg Simvastatin 20–40 mg	Simvastatin 10 mg
		Pravastatin 40 mg (80 mg) Lovastatin 40 mg (80 mg) Fluvastatin XL 80 mg Fluvastatin 40 mg BID Pitavastatin 1–4 mg	Pravastatin 10–20 mg Lovastatin 20 mg Fluvastatin 20–40 mg
...			

LDL-C: colesterol LDL.

Las estatinas lipofílicas atraviesan las membranas celulares por difusión pasiva, mientras que las hidrofílicas, como son pravastatina y rosuvastatina, son más selectivas de tejidos hepáticos y necesitan de un transportador activo con polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1^{25, 33}.

Considerando la semivida de eliminación, algunas estatinas duran poco en el torrente sanguíneo y deben tomarse por la noche cuando el hígado produce la mayor parte de colesterol, como es el caso de simvastatina y lovastatina. Por otra parte, las que permanecen más tiempo, pueden tomarse por la mañana con otros medicamentos, como atorvastatina, pravastatina y rosuvastatina.^{25, 32, 23}

3.2.4. Efectos

Las estatinas producen una inhibición competitiva reversible de la HMGCoA reductasa, enzima limitante de la velocidad de síntesis de colesterol en el hígado, teniendo como consecuencia la inhibición de la producción del mevalonato, paso intermedio en la biosíntesis de colesterol. De esta manera, produce una disminución de la síntesis de colesterol, además de aumentar los R-LDL en la superficie del hígado, reduciendo así los niveles de c-LDL sérico.^{33,34}

Además del papel hipolipemiante de las estatinas, resultan interesantes los estudios que sugieren que las estatinas poseen efectos adicionales independientes de su efecto sobre el c-LDL, llamados efectos pleiotrópicos.^{33,35,36,37}

Estos efectos son debidos a que la inhibición de la HMG-CoA reductasa no solo inhibe la síntesis de colesterol, sino que también impide la síntesis de isoprenoides, entre los que se incluye el farnesilpirofosfato (FPP) y el geranilgeranilpirofosfato (GGPP).

Al no producirse estas moléculas, no se producen sus efectos, entre los que se encuentran la modificación de proteínas G como Rho, Ras y Rac, el aumento de los niveles de la enzima óxido nítrico sintetasa (eNOS), la disminución de la actividad de la NADPH oxidasa, ROCK, y diferentes interleucinas entre otras moléculas, impidiendo así que estas intervengan negativamente en diferentes funciones celulares (figura 6).^{30,34}

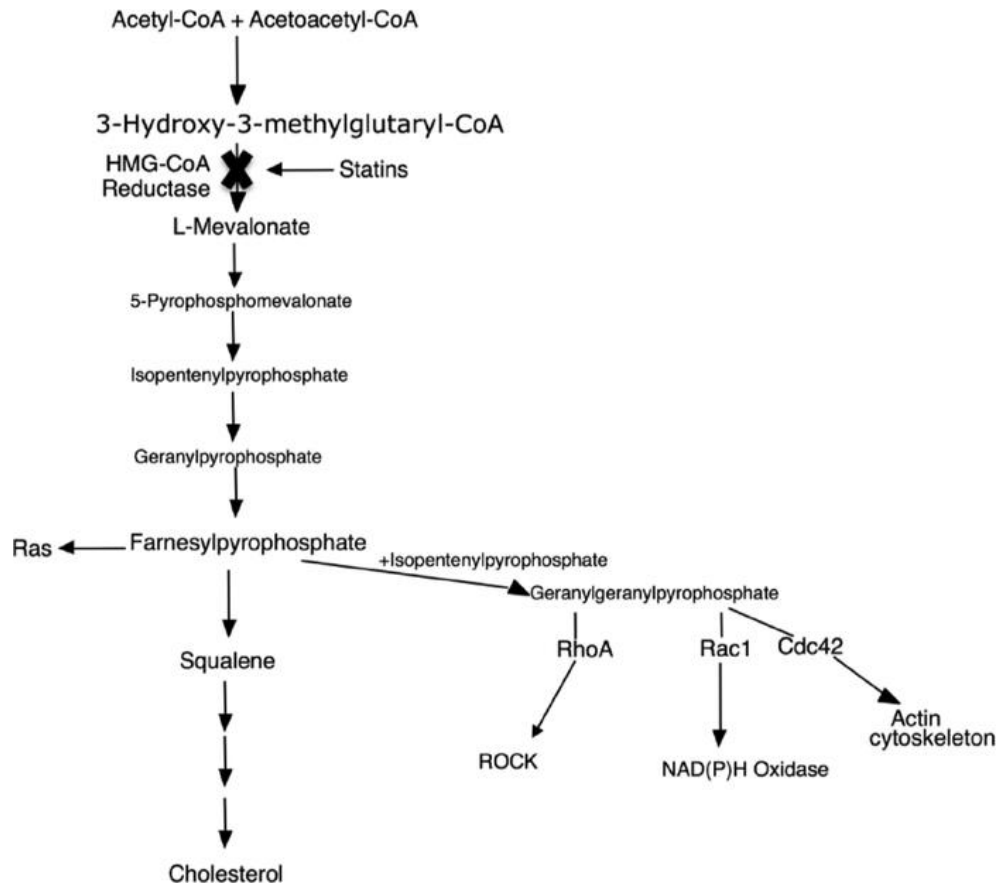


Figura 6. Mecanismo de acción de las estatinas.³⁴

El resultado mostrado en cultivos celulares, estudios con animales e indirectamente en ensayos clínicos ³³ sugiere un efecto beneficioso sobre el endotelio (disminuyendo la disfunción endotelial y la inflamación a nivel vascular), sobre el musculo liso vascular (disminuyendo la proliferación e hipertrofia de las células musculares lisas),³⁰ sobre las plaquetas (disminuyendo la trombosis y la activación plaquetaria)³³ y sobre el miocardio (disminuyendo la fibrosis, apoptosis e HVI),³⁴ además de tener efectos sobre el sistema inmunológico y aumentar la estabilidad e incluso reducir la placa aterosclerótica (figura 7).^{21,33,35}

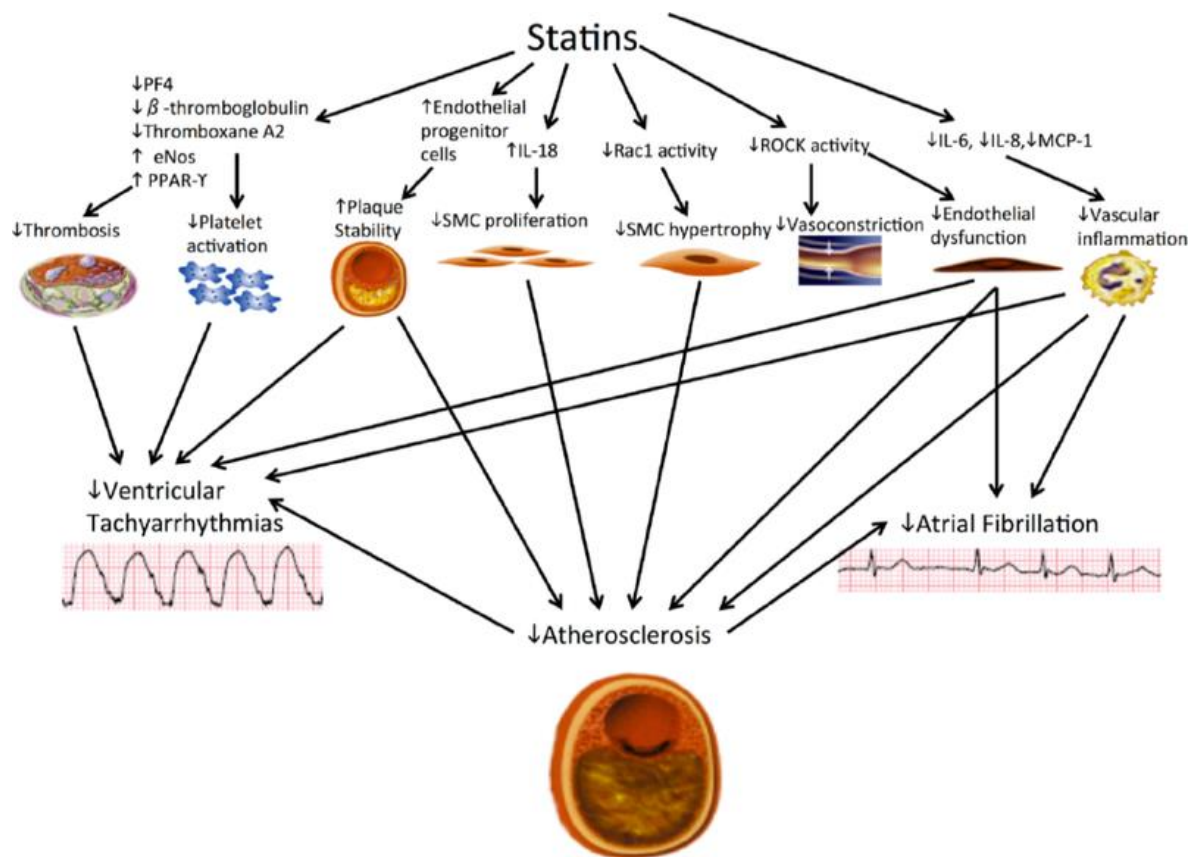


Figura 7. Efectos de las estatinas en diferentes tejidos y tipos de células.³⁴

Se postula que las estatinas también pudiesen tener un papel beneficioso en la prevención y recurrencia de arritmias como la fibrilación auricular al haberse observado en modelos animales un aumento del periodo refractario efectivo (ERP), una reducción de marcadores proinflamatorios, una desensibilización de estímulos beta-adrenérgicos y una reducción de la actividad de la NADPH oxidasa, mecanismos implicados en la compleja fisiopatología de la FA.^{35,38, 39}

Este supuesto, motiva el presente trabajo donde se estudiará un grupo de pacientes diagnosticados de FA y se observará a lo largo de 5 años si hecho de haber recibido tratamiento con estatinas mejora el pronóstico de la arritmia reduciendo su recurrencia y morbimortalidad, independientemente de su efecto sobre el c-LDL.

4. HIPÓTESIS

Recibir tratamiento con estatinas mejora el pronóstico de los pacientes con FA.

5. OBJETIVOS

Los objetivos que se busca cumplir con la realización de este estudio se plantearon siguiendo la taxonomía de Bloom⁴⁰ y son los siguientes:

Objetivo general:

- Analizar si el tratamiento con estatinas reduce las recidivas de la FA tanto las derivadas de visitas a Urgencias como las que ocurren tras CVE programada.

Objetivos específicos:

- Analizar si se encuentran diferencias según la toma o no de estatinas en la aparición de complicaciones a largo plazo relacionadas con la FA:
 - Asistencia a urgencias relacionada a la FA.
 - Hospitalizaciones posteriores al episodio índice.
 - Desarrollo o coexistencia de ICC.
 - Aparición de eventos cardioembólicos.
 - Aparición de eventos hemorrágicos (mayores y menores).

6. MATERIAL Y MÉTODOS

6.1. Preguntas PICO

La formulación de la pregunta clínica se ha realizado siguiendo el formato PICO

(Paciente, Intervención, Comparación y Resultado (*Outcome*))⁴¹(tabla 4):

- Pregunta clínica: ¿el tratamiento con estatinas disminuye las recurrencias de FA en pacientes que la padecen?
- Clasificación de la pregunta: pronóstico

Tabla 4. Pregunta de investigación (PICO) Elaboración propia

P	I	C	O
Pacientes con FA que acudieron al Servicio de Urgencias del Hospital General Universitario de Valencia (CHGUV) entre el 01 de Enero de 2010 y el 31 de Diciembre de 2015	Reciben tratamiento con estatinas durante > 1 año	No reciben tratamiento con estatinas	Disminuye las recidivas de FA: derivadas de visitas a Urgencias y las que ocurren tras CVE programada

6.2. Tipo de diseño

Este trabajo es un estudio de cohortes retrospectivo, definiéndose como un estudio analítico, no experimental (observacional), longitudinal y no aleatorizado.

Es un estudio **observacional**, porque el factor de exposición del estudio (recibir tratamiento con estatinas) no ha sido asignado deliberadamente por el investigador. Se limitará a observar y valorar si las diferencias observadas en el pronóstico en los dos grupos de pacientes están relacionadas con la exposición a la toma de estatinas. Posee una finalidad **analítica**, porque pretende evaluar una presunta relación causal entre el tratamiento con estatinas en pacientes con FA y la mejoría pronóstica de los pacientes que reciben dicho fármaco.

Es de **cohortes** porque los grupos que se van a comparar se dividen en base a la presencia o no de una exposición de interés (recibir tratamiento con estatinas), la cual, ha sido asignada por los investigadores **sin aleatorización**. Además, es **retrospectivo (no concurrente o histórico)** porque los hechos que van a ser estudiados ya han sucedido cuando se diseña el estudio. Finalmente, sigue una secuencia temporal **longitudinal**, porque existe un periodo de tiempo entre las variables que se evalúan.⁴²

6.3. Ámbito del estudio

El centro hospitalario que ha participado en el estudio es el Hospital General Universitario de Valencia (CHGUV).

6.4. Periodo de estudio

Periodo de tiempo comprendido entre el 01 de Enero de 2010 y el 31 de Diciembre de 2015.

6.5. Características de la muestra

6.5.1. Criterios de inclusión y exclusión

6.5.1.1. Criterios de inclusión

- Pacientes de ambos sexos diagnosticados de FA durante su asistencia al Servicio de Urgencias de CHGUV.
- Pacientes atendidos entre el 01 de Enero de 2010 y el 31 de Diciembre de 2015 en el Servicio de Urgencias de CHGUV.
- Pacientes de más de 18 años.

6.5.1.2. Criterios de exclusión

- Pacientes que reciban tratamiento con estatinas, pero no lo hayan continuado más de un año.

Estos pacientes se descartan porque al recibir el tratamiento durante un periodo corto de tiempo (< de 1 año), no se puede afirmar que los posibles efectos observados son debidos a recibir tratamiento con estatinas.

- Pacientes en los que haya incumplimiento terapéutico.
- Pacientes en los que la FA ha aparecido antes de llevar estatinas.
- Pacientes en los que la FA ha aparecido más de un año después de dejar de tomar estatinas.
- Pacientes que tengan antecedentes de IAM o MCI dentro del grupo de los que reciben tratamiento con estatinas.

6.5.2. Descripción de la muestra

Pacientes diagnosticados de FA, hombres y mujeres, con edad superior a 18 años, que acudieron al Servicio de Urgencias del CHGUV entre el 01 de Enero de 2010 y el 31 de Diciembre de 2015.

6.5.3. Tamaño de la muestra

La muestra poblacional consta de 2021 pacientes. De esta muestra, la información de 4 pacientes estaba repetida por repetición de episodios durante el periodo de estudio, 5 pacientes estaban mal clasificados como FA y 1 no permitía el acceso a la historia clínica, reduciéndose la muestra a 2011. Además, se excluyeron también 4 pacientes por ser menores de 18 años. Finalmente, se excluyeron dentro del grupo de pacientes con estatinas, 133 por recibir tratamiento con estatinas durante menos de 1 año, 7 por incumplimiento terapéutico, 234 pacientes en los que la FA había aparecido antes de llevar las estatinas, 62 en los que la FA ha aparecido después de 1 año sin estar tomando estatinas y 164 que tenían antecedentes de IAM y MCI, por lo que la muestra quedo reducida finalmente a 1407 pacientes (figura 8).

6.5.4. Grupos estudiados

La muestra poblacional consta de una sola cohorte general monocéntrica (pacientes diagnosticados de FA entre el 01 de Enero de 2010 y el 31 de Diciembre de 2015 en el CHGUV). De esta cohorte se dividirá a los pacientes en expuestos y no expuestos:

- **Cohorte expuesta:** pacientes diagnosticados de FA entre el 01 de Enero de 2010 y el 31 de Diciembre de 2015 en el CHGUV que reciben tratamiento con estatinas. Se consideró tratamiento con estatinas a haber estado tomando dicho fármaco durante más de 1 año.
- **Cohorte no expuesta o cohorte interna** (deriva de la misma cohorte general): pacientes diagnosticados de FA entre el 01 de Enero de 2010 y el 31 de Diciembre de 2015 en el CHGUV que no reciben tratamiento con estatinas.

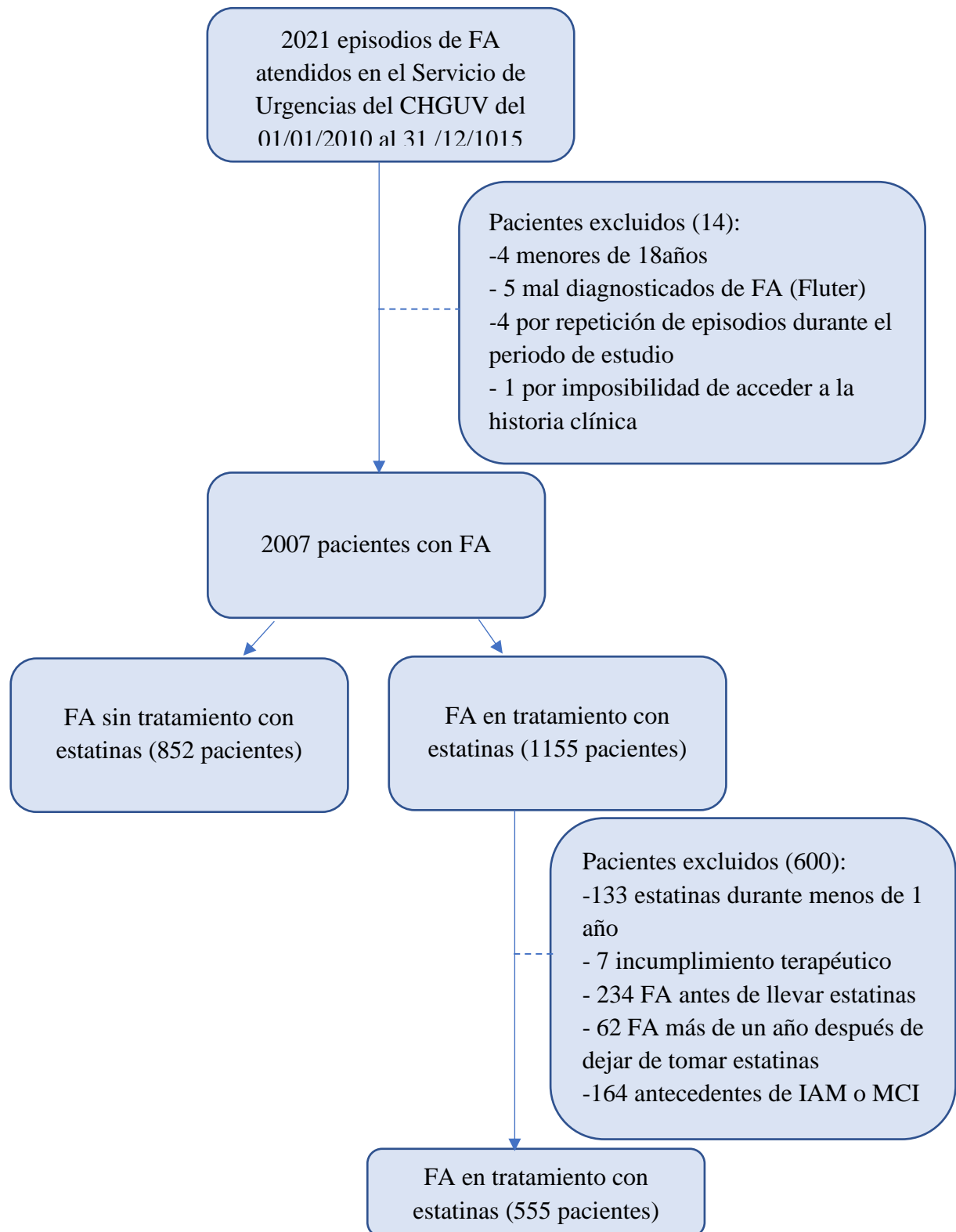


Figura 8. Diagrama de flujo de la selección muestral y grupos a estudio.

FA: fibrilación auricular, CHGUV: Consorcio del Hospital General y Universitario de Valencia, IAM: infarto agudo de miocardio, MCI: miocardiopatía isquémica

6.6. Variables

- **Variables demográficas:**

- Edad: se recogió la edad de cada paciente, teniéndose en cuenta la edad en el episodio índice, siendo esta una variable cuantitativa continua medida en años.
- Sexo: variable cualitativa nominal dicotómica registrada como M: hombre y F: mujer.

- **Variables fisiológicas basales: FC, PAS, PAD, SatO2, FEVI. (Anexo I)**

- **Variables clínicas**

Las siguientes variables fueron recogidas con el fin de describir los antecedentes clínicos (comorbilidad previa e historia cardiológica) y la carga previa de FA. Todas las variables menos en las que se especifica, son variables cualitativas nominales dicotómicas asignándoles el valor 0 cuando no presente y 1 cuando sí presente alguna de estas alteraciones estructurales

- Antecedentes cardiovasculares:
 - HTA, arteriopatía, ACV, ICC, IAM.
 - Cardiopatía estructural previa: miocardiopatía dilatada, miocardiopatía isquémica, miocardiopatía hipertrófica, valvulopatía aórtica y valvulopatía mitral.
- Otras comorbilidades: dislipemia, enfermedad renal crónica (ERC), obesidad, tabaquismo, EPOC, SAOS, sangrado previo, alcoholismo y DM.
 - Tipo de DM: variable cualitativa nominal registrándose como 0 cuando no presente DM el paciente, 1 si presenta DM tipo 1 y 2 si presenta DM tipo 2.
 - Tiempo de DM: variable cuantitativa continua medida en años
 - Hemoglobina glicosilada: variable cuantitativa nominal continua medida en porcentaje.
- Carga de fibrilación auricular previa:
 - Antecedente de FA y antecedente de atención en urgencias por FA: variables cualitativas nominales dicotómicas recogidas como 0 cuando no hay antecedentes y 1 cuando sí lo hay.

- Fecha de comienzo de la arritmia: variable cuantitativa discreta medida en formato de fecha dd/mm/aaaa.
- Tipo de FA: variable cualitativa nominal siendo los posibles valores asignados paroxística, persistente o permanente.
- CVE previa: variable cualitativa nominal dicotómica donde 0 es que no se le ha realizado previamente y 1 que sí que se le ha realizado.
 - Efectividad CVE: variable cualitativa nominal dicotómica donde 0 es que no fue efectiva y 1 que sí fue efectiva
 - Fecha de la CVE: variable cuantitativa discreta medida en formato fecha dd/mm/aaaa
- **Variables analíticas en el episodio índice (Anexo II)**
- **Variables del episodio índice**
 - Tratamiento basal del paciente en el momento del episodio índice: amiodarona, dronedarona, flecainida, ranolazina, anticálcicos, digoxina, IECA, ARA-II, diuréticos, betabloqueante y tipo (que se recogió como una variable cualitativa nominal), antiinflamatorios no esteroideos (AINE), AAS, clopidogrel, sintrom, NACOs, antidiabéticos e insulina. Son variables cualitativas nominales dicotómicas recogidas como 0 cuando no recibe ese tratamiento y 1 cuando sí lo recibe.
 - Fecha y hora de llegada y salida al servicio de Urgencias: variables cuantitativas discretas medidas en dd/mm/aaaa y en hh:mm
 - Variables electrocardiográficas:
 - Presencia de FA auricular: variable cualitativa nominal dicotómica (0: no FA y 1: Sí FA)
 - Cifras de FC al inicio del episodio y al alta: variables cuantitativas discretas medidas en latidos por minuto (lpm).
 - Asociación a factor precipitante o no del episodio: variable cualitativa nominal dicotómica (Valor asignado: 0: No, 1: Sí)
 - Clínica de presentación: Asintomático, Palpitaciones, Dolor torácico, ICC, Edema Agudo de Pulmón (EAP), Astenia, Síncope, Mareo.
 - Escala de medida: variables cualitativas nominales dicotómicas

- Valor asignado: 0: No presente, 1: Sí (presente)
- Tiempo de evolución del episodio, desde el inicio de los síntomas o detección de la FA: variable cuantitativa continua medida en horas.
- Anticoagulación correcta en las 4 semanas previas al episodio: variable cualitativa nominal recogida como 0 cuando no hay anticoagulación previa, 1 en caso de estar anticoagulado con un 60% de INRs en rango terapéutico (teniéndose en cuenta el del episodio índice y los de 4 semanas previas) y 2 en caso de estar anticoagulado, pero sin cumplir las premisas previas.
- Tratamiento administrado en el servicio de Urgencias:
 - Amiodarona, Flecaínida, Digoxina, Betabloqueantes y tipo, Heparina de bajo peso molecular (HBPM) y Diuréticos: variables cualitativas nominales dicotómicas recogidas como 0: No tratamiento y 1: Sí tratamiento.
 - En caso de que el paciente esté tomando betabloqueantes, se registró también el tipo de betabloqueante siendo esta una variable cualitativa nominal.
 - Posología de los fármacos administrados: variable cuantitativa continua medida en mg.
 - CVE o CVF: variables cualitativas nominales asignándoles el valor 0 cuando no se opta por esta terapia, 1 si se intentó y fue efectiva y 2 si se intentó y no fue efectiva o bien recidivó durante la estancia en urgencias.
- Remisión espontánea a RS: variable cualitativa nominal dicotómica asignándole el valor 0 no remite espontáneamente a ritmo sinusal y 1 cuando remite espontáneamente.
- Inicio de tratamiento con Sintrom durante el episodio en Urgencias y/o al alta: variable cualitativa nominal asignándole el valor 0 si no inicia Sintrom y 1 si sí lo inicia. En caso de recibir tratamiento con Sintrom, se recogió también su posología inicial (variable cuantitativa continua medida en mg).

- Inicio de tratamiento con NACOs durante el episodio en Urgencias y/o al alta: variable cualitativa nominal recogida como 0: No tratamiento, 1: Sí tratamiento.
- Tiempo en Urgencias: variable cuantitativa continua medida en horas.
- Tratamiento indicado al alta: Amiodarona, Flecainida, Digoxina, Betabloqueantes, Heparina de bajo peso molecular (HBPM) y Diuréticos (No se incluye en esta ocasión la CVF y la CVE). Siendo estas variables cualitativas nominales dicotómicas recogidas como 0 cuando no se indique ese tratamiento y 1 si sí se indica.
 - En caso de que el paciente esté tomando betabloqueantes, se registró también el tipo de betabloqueante (variable cualitativa nominal).
 - Posología de los fármacos prescritos: variable cuantitativa continua medida en mg.
- **Escalas pronósticas**

Se recogieron los datos necesarios para calcular la puntuación de todos los pacientes en los que fuera posible en dos escalas pronósticas, el CHADS2-VASc y el HASBLED, siendo ambas dos variables cuantitativas continuas.
- **Seguimiento de los pacientes:**
 - Mortalidad y fecha de la misma: variable cualitativa nominal dicotómica, donde 0 es No muerte y 1 es Sí muerte.
 - En caso de fallecimiento, se recogió también la fecha de la misma, siendo esta una variable cuantitativa discreta medida en formato fecha dd/mm/aaaa.
 - Primera asistencia a Urgencias relacionada con la arritmia: variable cualitativa nominal dicotómica donde 0 es No asistencia y 1 Sí asistencia.
 - Fecha de la misma: variable cuantitativa discreta medida en formato fecha dd/mm/aaaa
 - Diagnósticos acompañantes: variable cualitativa nominal

- Primera asistencia a Urgencias u hospitalización por ICC, diagnósticos acompañantes y fecha de la misma.
 - Primera asistencia a Urgencias u hospitalización por ICC: variable cualitativa nominal dicotómica donde 0 es No asistencia y 1, Sí asistencia.
 - Diagnósticos acompañantes: variable cualitativa nominal
 - Fecha de la misma: variable cuantitativa discreta medida en formato fecha dd/mm/aaaa
- Primera recidiva de la FA y fecha de la misma.
 - Primera recidiva de FA: variable cualitativa nominal dicotómica donde 0 es No recidiva y 1 Sí recidiva.
 - Fecha de la misma: variable cuantitativa discreta medida en formato fecha dd/mm/aaaa
- Primera hospitalización relacionada con la arritmia, diagnósticos y fecha de la misma.
 - Primera hospitalización relacionada con la arritmia: variable cualitativa nominal dicotómica recogida como 0 cuando no se le haya hospitalizado y 1 en caso afirmativo.
 - Diagnósticos acompañantes: variable cualitativa nominal
 - Fecha de la misma: variable cuantitativa discreta medida en formato fecha dd/mm/aaaa
- Fenómenos hemorrágicos (mayores y/o menores), localización de la hemorragia y fecha de la misma.
 - Fenómenos hemorrágicos (mayores y/o menores): variable cualitativa nominal dicotómica siendo 0: No hemorragia y 1: Sí hemorragia.
 - Localización de la hemorragia: variable cualitativa nominal
 - Fecha de la misma: variable cuantitativa discreta medida en formato fecha dd/mm/aaaa.

- Fenómenos embólicos, tipo de embolismo (ACV isquémico, ACV hemorrágico, AIT, embolia periférica y otros) y fecha de aparición de los mismos.
 - Fenómenos embólicos: variable cualitativa nominal dicotómica siendo el valor 0 no haber tenido fenómenos embólicos y el 1 haberlos tenido.
 - Tipo de embolismo: variable cualitativa nominal recogida como ACV isquémico, ACV hemorrágico, AIT, embolia periférica y otros.
 - Fecha de la misma: variable cuantitativa discreta medida en formato fecha dd/mm/aaaa
- Dos primeras CVEs tras el episodio índice, fecha y efectividad de las mismas, así como el tratamiento farmacológico (antiarrítmico, anticoagulante y/u otros) que se administró junto a ellas.
 - Dos primeras CVEs tras el episodio índice: variables cualitativas nominales dicotómicas recogidas como 0 cuando no se realizó CVE y 1 cuando sí se realizó CVE.
 - Efectividad CVE 1 y 2: variables cualitativas nominales dicotómicas siendo 0 No efectividad y 1 Sí efectividad.
 - Fecha de la misma: variable cuantitativa discreta medida en formato fecha dd/mm/aaaa
 - Tratamiento farmacológico (antiarrítmico, anticoagulante y/u otros) que se administró junto a las CVE: variables cualitativas nominales dicotómicas asignándoles el valor 0 a no recibir tratamiento y 1 a sí recibirlo.
- Recibir tratamiento con estatinas: variable cualitativa nominal dicotómica siendo 0 no recibir estatinas y 1 sí recibirlas.
 - Tipo de estatina: variable cualitativa nominal.
 - Intensidad de estatina: variable cualitativa nominal recogida como Intensidad alta, Intensidad moderada o Intensidad baja.
 - Varias intensidades de estatina: variable cualitativa nominal recogiendo como 1 cuando el paciente haya recibido estatinas de diferentes intensidades.
 - Tiempo de tratamiento con Estatinas: variable cuantitativa discreta medida en años

6.6.1. Definición de variables (Anexo II)

6.6.2. Fuentes de información de las variables:

En el presente trabajo los datos se extrajeron de las siguientes fuentes:

- Historia Clínica Electrónica del CHGUV incluida en Pangea.
- Historia Clínica Resumida y datos de mortalidad, incluidos en Abucasis.
- Archivo de *FileMaker pro 5* de la Unidad de Arritmias donde se revisaron las cardioversiones.
- Receta electrónica: de donde se extrajeron las variables Estatinas, Tipo, Intensidad y Tiempo de estatinas.

6.7. Procedimientos y protocolos

6.7.1. Método de recogida de datos, almacenamiento y registro

Este estudio se fundamenta en una base de datos que consta de pacientes diagnosticados de FA, que acudieron al Servicio de Urgencias del CHGUV entre el 01 de Enero de 2010 y el 31 de Diciembre de 2015.

Para la recogida de estos datos se elaboró una hoja de cálculo de Microsoft Excel 2013 en la que en la primera columna de la izquierda quedan reflejados los pacientes, y en las siguientes columnas las diferentes variables estudiadas, de manera que la información referida a cada paciente estará representada en la fila correspondiente a este (tabla 5).

Para garantizar la anonimización, al número de historia clínica se le asignó un código, ordenándose de menor a mayor según el orden de número de historia que tuviese el paciente previamente.

Al aplicarse los criterios de inclusión y de exclusión, la muestra quedó reducida a 1407 pacientes definitivamente, 852 pacientes que no recibían tratamiento con estatinas y 555 que sí lo recibían.

Tabla 5. Representación de los datos en la hoja de excel.

	Variable nº1	Variable nº2	Variable nº3	...
Paciente nº 1				
Paciente nº2				
Paciente nº3				
...				
Paciente nº1407				

6.7.2. Análisis estadístico

Los datos se tabularon en otras tablas donde:

- Los datos correspondientes a las variables cualitativas se representaron como número de casos y porcentaje del total. Además, se cruzaron con la variable Recibir tratamiento con estatinas donde se obtuvo también el número de casos y el porcentaje del total (Tabla 6).

Tabla 6. Representación de las variables cualitativas en la hoja de Excel.

	Total	% del total	Con estatinas	%	Sin estatinas	%
Variable cualitativa nº1						
Variable cualitativa nº2						
Variable cualitativa nº3						
...						

- Los datos correspondientes a variables cuantitativas se representaron como media y desviación típica (DT). Además, se cruzaron con la variable Recibir tratamiento con estatinas donde se obtuvo también la media y la desviación típica (tabla 7).

Tabla 7. Representación de las variables cuantitativas en la hoja de Excel.

	Total (media)	DT	Con estatinas (media)	DT	Sin estatinas (media)	DT
Variable cuantitativa nº1						
Variable cuantitativa nº2						
Variable cuantitativa nº3						
...						

No se realizó estudio de la normalidad de las distribuciones porque contamos con una “n” a estudio de 1407 pacientes, considerándose así que los datos seguirían una distribución normal.

Para la comparación de los valores de dos variables cualitativas (comparación de proporciones) se empleó el test Chi-2. Así mismo, para la comparación de los valores de dos variables cuantitativas se utilizó la prueba de t de Student.

Para todas las pruebas se aceptó un nivel de significación inferior a 0,05 en contraste bilateral y se resaltó en **negrita** tal caso.

El estudio de supervivencia y de la probabilidad libre de eventos se realizó mediante la curva de Kaplan-Meier, evaluando las diferencias entre ambos grupos con el test Long-Rank (Hazard Ratio).

Para comprobar si recibir tratamiento con estatinas constituye una asociación independiente de disminución de recidiva de FA se recurrió al análisis multivariante, efectuándose el test de la regresión múltiple de Cox.

Los análisis estadísticos y las figuras de los datos incluidos en la hoja de cálculo de Microsoft Excel 2013 se realizaron con los paquetes estadísticos Fstats y SPSS v 24.0.

6.8. Consideraciones éticas

El presente estudio se realizó de acuerdo con los Principios Básicos para toda Investigación Médica, Declaración de Helsinki y también asegura la privacidad de los participantes según la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales publicada el 06 de diciembre de 2018 en el BOE, núm. 294.

El trabajo fue aprobado para su realización por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital general universitario de Valencia el día 27 de abril de 2017 (Anexo III).

7. RESULTADOS

7.1. Características basales de la muestra

De los 1407 pacientes que componen la muestra del estudio, encontramos que el 39,45% (555 pacientes) recibe tratamiento con estatinas y el 60.55% (852 pacientes) no recibe tratamiento con estatinas como muestra la figura 9.

Tratamiento con estatinas

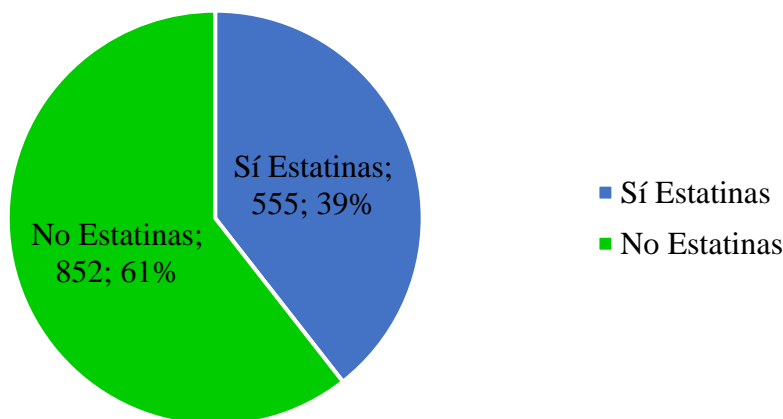


Figura 9. Proporción de pacientes que reciben tratamiento con estatinas de la muestra del estudio.

En la tabla 8 se describen las características basales demográficas y clínicas de la muestra. En referencia al sexo, el 61,7 % de la muestra son hombres y el 38,3% son mujeres.

Asimismo, la edad media del total de la muestra es de $75,63 \pm 12,82$ años, situándose el 62,9% de la población por encima de los 75 años y un 25,5% por encima de los 85 años.

Por lo que se refiere a los datos en base a recibir o no tratamiento con estatinas, encontramos una diferencia significativa ($p < 0,001$) en el sexo, siendo menos frecuente que los pacientes que reciben estatinas sean hombres, y en la edad media de los pacientes, siendo la del grupo de pacientes que toma estatinas mayor, con una media de $75,65 \pm 9,85$ frente a $75,62 \pm 14,44$ del grupo de no estatinas. Por lo que respecta a la edad, en ambos grupos la mayoría de pacientes se encuentran en el rango de edad comprendido entre 75-84 años (el 42,7% de los pacientes que toman estatinas y el 33,9% de los pacientes que no las toman), pero mientras en los pacientes que reciben estatinas el siguiente grupo en frecuencia son los de edad comprendida entre 65-74 años (24,5% de todos ellos), en los pacientes que no reciben estatinas el siguiente grupo más prevalente es el de mayores de 85 (30,1% de todos ellos).

Tabla 8. Datos demográficos de la muestra.

Datos demográficos de la muestra				
	Total (n=1407)	ESTATINAS (n=555)	NO ESTATINAS (n=852)	P value
M	868 (61,7%)	181 (32,6%)	358 (42,0%)	0,000*
edad media	75,63±12,82	75,65± 9,85	75,62±14,44	0,000^
-65	240 (17,1%)	79 (14,2%)	161 (18,9%)	0,000*
65-74	282 (20,0%)	136(24,5%)	146 (17,1%)	
75-84	526 (37,4%)	237(42,7%)	289 (33,9%)	
>=85	359 (25,5%)	103 (18,6%)	256 (30,1%)	

* *Test de Chi Cuadrado*; ^ *Test T Student*

Por lo que se refiere a los factores de riesgo cardiovascular recogidos en la tabla 9, la HTA destaca sobre el resto, padeciéndola un 73,9% de la muestra. Le siguen en frecuencia la dislipemia (un 35,5% de la muestra) y la DM (un 33,4%), siendo también importante la prevalencia de pacientes con ERC y ACV con frecuencias de 10,9% y 9,6% respectivamente.

En los subgrupos estudiados, los pacientes que reciben estatinas tienen mayor prevalencia de HTA (84,3% del grupo), DM (42,5% de estos), dislipemia (69,5% de estos) y ACV (12,4% de estos) encontrándose en todos ellos una diferencia significativa ($p<0,05$) en comparación a los pacientes que no reciben estatinas. También se encontró una prevalencia de obesidad en el límite de la significación con $p=0,052$ siendo más frecuente en los pacientes que reciben estatinas.

Además, se encontró una mayor prevalencia de EPOC (10,2% frente 6,8%) y alcoholismo (2,2% frente 0,4%) en los pacientes que no reciben tratamiento con estatinas.

Por el contrario, no se encontraron diferencias significativas en la prevalencia de tabaquismo, SAHS, ERC, arteriopatía ni sangrado de ambos grupos.

Tabla 9. Factores de riesgo cardiovascular de la muestra.

Factores de riesgo cardiovascular				
	TOTAL (n=1407)	ESTATINAS (N=555)	NO ESTATINAS (N=852)	P value*
HTA	1040 (73,9%)	468 (84,3%)	572 (67,1%)	0,000
DM	470 (33,4%)	236 (42,5%)	234 (27,5%)	0,000
Fumador	115 (8,2%)	41 (7,4%)	74 (8,7%)	0,385
Obesidad	124 (8,8%)	59 (10,6%)	65 (7,6%)	0,052
SAHS	53 (3,8%)	25(4,5%)	28 (3,3%)	0,241
EPOC	125 (8,9%)	38 (6,8%)	87 (10,2%)	0,030
Dislipemia [^]	496 (35,5%)	386 (69,5%)	110 (12,9%)	0,000
Enolismo	21 (1,5%)	2 (0,4%)	19 (2,2%)	0,005
ERC	153 (10,9%)	66 (11,9%)	87 (10,2%)	0,322
Arteriopatía	58 (4,1 %)	29 (5,2%)	29 (3,4%)	0,093
Sangrado	75 (5,3%)	26 (4,7%)	49 (5,8%)	0,384
ACV	135 (9,6%)	69 (12,4%)	66 (7,7%)	0,004

* *Test Chi Cuadrado*

HTA: Hipertensión Arterial. DM: Diabetes Mellitus. SAHS: Síndrome de Apnea Hipopnea del Sueño. EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. ERC: Enfermedad Renal Crónica. ACV: accidente Cerebrovascular.

[^] *Estos datos sobre dislipemia, son los que se recogieron al principio de del estudio, revisándose posteriormente en el seguimiento y comprobando que todos los pacientes en tratamiento con estatinas tenían dislipemia, ya que, al ser un análisis retrospectivo, en el momento de la recogida de datos no todos los pacientes llevaban aún pautado el tratamiento con estatinas.*

Acerca de los antecedentes cardiológicos (tabla 10), es importante reseñar la cantidad de pacientes que tienen cardiopatía estructural, por su importancia a la hora de determinar el tratamiento que van a recibir, siendo el 35,2% de la muestra (resultado de sumar los pacientes con valvulopatía mitral y aortica, MCD y MCH. También cabe destacar la diferente prevalencia de antecedente de valvulopatía aortica (pat valv Ao) y mitral (pat valv Mit) en los grupos a estudio, siendo más frecuentes en el grupo que toma estatinas (10,1% frente a 5,2% en el caso de pat valv Ao, 12,8% frente a 7,2% en el caso de pat valv Mit).

La media de la FE VI de los pacientes de la muestra de los que se disponía de un estudio ecocardiográfico durante el episodio índice o en los 6 meses previos fue de $50,4 \pm 13,3$ %. En cuanto a los grupos a estudio, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la FE VI.

Analizando los antecedentes de FA de la muestra, se observa que el 44,8% de los pacientes ya había sido diagnosticado de FA antes del episodio índice, perteneciendo el 45,6% de estos al grupo que recibe tratamiento con estatinas y el 44,2% al grupo que no recibe tratamiento con estatinas, sin ser esta una diferencia significativa.

Por otra parte, el 24,43% de la muestra recibía anticoagulación oral (de ellos, solo el 2,35% estaba anticoagulado con NACOs) y la CVE previa solo se practicó en el 5,65% de la muestra. Poniendo el foco en los grupos a estudio, encontramos diferencias significativas en los antecedentes de CVE previa, más frecuente en el grupo que recibe tratamiento con estatinas (6,7% frente a 4,1%) y en recibir anticoagulación oral, más frecuente también en el grupo que toma estatinas (29,5% frente a 20,5%), teniendo esta última una significación menor a 0,01.

Finalmente, se muestran los valores de la escala pronóstica CHA2DS2-VASC de riesgo de evento cardiovascular, siendo la media total de la muestra $3,62 \pm 1,66$.

Comparando los dos grupos a estudio, observamos que los pacientes que reciben estatinas tienen una puntuación media de $3,96 \pm 1,54$ y los que no las reciben de $3,40 \pm 1,71$, siendo la media de no estatinas significativamente mayor que la de estatinas ($p < 0,001$).

Tabla 10. Antecedentes cardiológicos y antecedentes de FA.

Antecedentes cardiológicos				
	TOTAL (n=1407)	ESTATINAS (N=555)	NO ESTATINAS (N=852)	p value*
ICC	379 (20,21%)	115 (20,7%)	162 (19,0%)	0,431
Pat valv aórtica	142 (7,57%)	56 (10,1%)	44 (5,2%)	0,000
Pat valv mitral	198 (10,56%)	71 (12,8%)	61 (7,2%)	0,000
MCD	67 (3,57%)	25 (4,5%)	23 (2,7%)	0,068
MCH	88 (4,69%)	30 (5,4%)	33 (3,9%)	0,174
FE % VI	50,4 ± 13,3	50,05 ± 14,28	50,74 ± 12,43	0,768^
Antecedentes de Fibrilación auricular				
FA	630 (44,8%)	253 (45,6%)	377 (44,2%)	0,622
paroxística	132 (9,4%)	56 (10,1%)	76 (8,9%)	0,155
permanente	144 (10,2%)	64 (11,5%)	80 (9,4%)	
persistente	81 (5,8%)	37 (6,7%)	44 (5,2%)	
No recogido	273 (19,4%)	96 (17,3%)	177 (20,8%)	
CVE previa	106 (5,65%)	35 (6,7%)	35 (4,1%)	0,033
CVE efectiva	72 (3,84%)	23 (4,1%)	25 (2,9%)	0,222
ACO previo	458 (24,43%)	164 (29,5%)	175 (20,5%)	0,000
NACO previo	44 (2,35%)	16 (2,9%)	17 (2,0%)	0,282
Escala CHA2DS2-VASC				
Media	3,62 ± 1,66	3,96 ± 1,54	3,40 ± 1,71	0.000^

* Test de Chi Cuadrado; ^ Test T Student

ICC: Insuficiencia Cardíaca Congestiva. Pat valv Ao: patología de válvula aórtica. Pat valv mit: patología de válvula mitral. IAM: Infarto Agudo de Miocardio. MCD: Miocardiopatía Dilatada. MCH: Miocardiopatía Hipertrófica. MC: Miocardiopatía. FE VI: Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo. FA: Fibrilación Auricular. CVE: Cardioversión Eléctrica. ACO: Anticoagulación Oral (con acenocumarol). NACO: Nuevos Anticoagulantes Orales.

Por lo que se refiere a los antecedentes de tratamiento de los pacientes a estudio expuestos en la tabla 11, se encontraron diferencias significativas con $p < 0,001$ en recibir tratamiento con betabloqueantes, calcio antagonistas y ACO siendo todos estos más frecuentes en el grupo de pacientes que reciben estatinas (33,3% frente 21,4%, 27,7% frente 19,1%, 29,5% frente 20,5%, respectivamente).

Igualmente significativa ($p < 0,05$) fue la diferencia en recibir tratamiento con clopidogrel, la realización de CVE previa, así como en la labilidad del INR, siendo también más frecuentes en el grupo de pacientes que reciben estatinas (6,7% frente 3,5%, 6,7% frente 4,1% frente 4,1% y 14,6% frente 9,9%, respectivamente).

Tabla 11. Antecedentes de tratamiento en el ingreso a urgencias.

Antecedentes de tratamiento			
	ESTATINAS (N=555)	NO ESTATINAS (N=852)	p value*
Amiodarona	43 (7,7%)	60 (7,0%)	0,620
Dronedarona	4 (0,7%)	2 (0,2%)	0,172
Flecainida	32 (5,8%)	39 (4,6%)	0,320
Beta-bloqueante	185 (33,3%)	182 (21,4%)	0,000
Calcio antagonista	154 (27,7%)	163 (19,1%)	0,000
Digoxina	42 (7,6%)	70 (8,2%)	0,661
AAS	104 (18,7%)	143 (16,8%)	0,346
Clopidogrel	37 (6,7%)	30 (3,5%)	0,007
CVE previa	37 (6,7%)	35 (4,1%)	0,033
CVE efectiva	23 (4,1%)	25 (2,9%)	0,222
ACO previa	164 (29,5%)	175 (20,5%)	0,000
Labilidad INR	81 (14,6%)	84 (9,9%)	0,007
NACO previo	16 (2,9%)	17 (2,00%)	0,282

*Chi cuadrado

AAS: Ácido Acetilsalicílico. CVE: Cardioversión Eléctrica. ACO: Anticoagulación Oral (acenocumarol). NACO: Nueva Anticoagulación Oral.

Las características clínicas del episodio de FA en urgencias se adjuntan en el Anexo IV.

7.2. Comparación de las características analíticas del episodio de FA en urgencias

Se encontró una diferencia significativa en el valor de proteína C reactiva (PCR) en la analítica realizada a los pacientes a su llegada a urgencias, siendo menor en el grupo de pacientes que recibe tratamiento con estatinas ($p=0,013$). (Tabla 12)

Tabla 12. Presentación analítica en urgencias

Presentación analítica en urgencias			
	ESTATINAS (N=555)	NO ESTATINAS (N=852)	p value*
PCR en el episodio índice	2,75 ± 5,05	3,74 ± 6,60	0,013[^]

[^] Test T Student

PCR: proteína C reactiva

7.3. Comparación de la asistencia terapéutica durante el episodio índice

Comparando la asistencia durante el episodio índice (tabla 13), se encontró una diferencia significativa en el número de pacientes recibieron ACO al alta, siendo más frecuente en el grupo de pacientes que reciben tratamiento con estatinas (47,7% frente 41,2%). Por el contrario, no se encontraron diferencias significativas en la CV espontánea, en la realización de CVF, CVE, en la efectividad de estas, recibir HBPM o recibir NACO al alta.

Con relación a la FC al alta, el grupo de pacientes que recibe estatinas salió con una FC media de 77,22±15,41 mientras que el grupo que no recibe estatinas tenía una FC media de 80,37±15,57, diferencia significativa entre los dos grupos ($p<0,027$).

Tabla 13. Asistencia terapéutica durante el episodio índice y tratamiento al alta

Asistencia terapéutica en urgencias y al alta			
	ESTATINAS (N=555)	NO ESTATINAS (N=852)	p value*
CV espontánea	101 (18,2%)	124 (14,6%)	0,068
CVF	57 (10,27%)	114 (13,38%)	0,081
CVF efectiva	44 (7,93%)	91 (10,68%)	0,087
CVE	9 (1,62%)	16 (1,88%)	0,722

Asistencia terapéutica en urgencias y al alta			
	ESTATINAS (N=555)	NO ESTATINAS (N=852)	p value*
CVE efectiva	8 (1,44%)	15 (1,76%)	0,644
HBPM	91 (16,4%)	129 (15,1%)	0,526
ACO al alta	265 (47,7%)	351 (41,2%)	0,015
NACO al alta	17 (3,1%)	21 (2,5%)	0,499
FC al alta	77,22±15,41	80,37±15,57	0,027[^]

* Test de Chi Cuadrado; [^] Test T Student.

CV: Cardioversión. CVF: Cardioversión Farmacológica. CVE: Cardioversión Eléctrica.

HBPM: Heparina de Bajo Peso Molecular. ACO: Anticoagulación Oral (con acenocumarol). NACO: Nueva Anticoagulación Oral. FC: Frecuencia Cardíaca.

7.4. Comparación de la asistencia terapéutica después del episodio índice

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la realización de la primera y segunda CVE, ni en la efectividad de ambas entre los dos grupos a estudio (tabla 14).

Tabla 14. Realización de CVEs programadas y su efectividad.

Realización de CVEs programadas y su efectividad			
	ESTATINAS (N=555)	NO ESTATINAS (N=852)	p value [^]
Realización CVE 1	72 (13%)	98 (11,5%)	0,408
	ESTATINAS (N=72)	NO ESTATINAS (N=98)	
Efectividad CVE 1	64 (88,9%)	80 (81,6%)	0,194
Realización CVE 2	27 (4,9%*)	33 (3,9%*)	0,368
	ESTATINAS (N=27)	NO ESTATINAS (N=33)	
Efectividad CVE 2	25 (92,6%)	29 (87,9%)	0,545

[^] Test de Chi Cuadrado; *Porcentaje del total

CVE: Cardioversión Eléctrica.

7.5. Comparación de la recidiva de FA en el episodio índice y tras CVE programada

En la tabla 15 se muestra el número de recidivas de FA al seguimiento en base a recibir tratamiento con estatinas o no. Se observa un menor porcentaje de recidiva de FA en los pacientes que reciben tratamiento con estatinas, tanto en el grupo de pacientes que salen de urgencias en RS (16,99% frente a 17,39%) como los que vuelve a RS tras una CVE programada (45,31% frente a 51,25%) (representado en la figura 10). Sin embargo, esta diferencia no es significativa en el análisis univariante Chi-cuadrado.

Tabla 15. Número de recidivas de FA al seguimiento

Número de recidivas de FA tras el episodio índice y tras CVE programada			
	ESTATINAS N=143 [^]	NO ESTATINAS N=230 [^]	P value*
Recidiva de FA tras el episodio índice de urgencias	26 (16,99%)	40 (17,39%)	0,920
	ESTATINAS N=64*	NO ESTATINAS N=80*	P value*
Recidiva de FA post-CVE programada	29 (45,31%)	41 (51,25%)	0,479

* Test de Chi Cuadrado. FA: fibrilación auricular.

[^] Total de los pacientes que salieron en RS del episodio índice en urgencias.

* Total de los pacientes que salieron en RS después de la realización de CVE1 electiva.

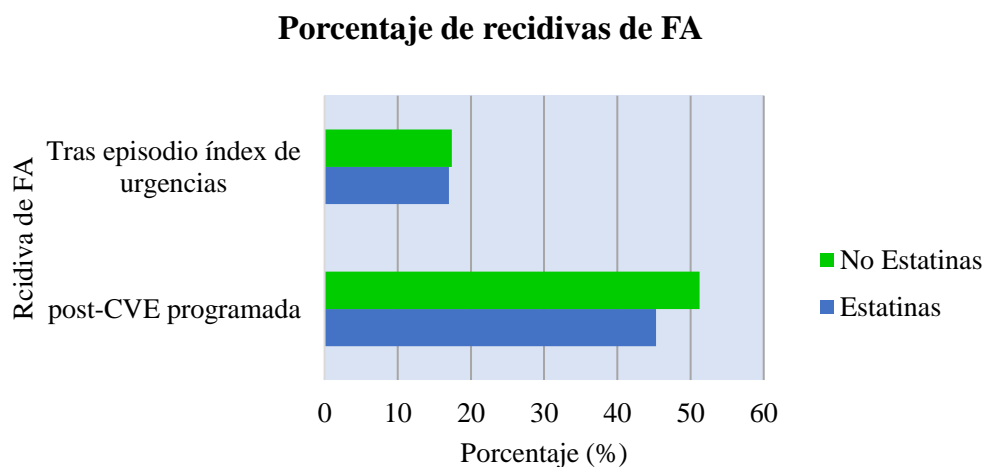


Figura 10. Recidiva de FA tras la salida de urgencias en el episodio índice y tras CVE programada

En la tabla 16 se muestra el tiempo medio de aparición de recidivas de FA. Se observa que tanto en las recidivas tras el episodio índice como en las posteriores a CVE programada, tardan más tiempo en recidivar los pacientes en tratamiento con estatinas (representado en la figura 11), si bien esta tendencia no es significativa en el análisis univariante T de Student.

Tabla 16. Tiempo de aparición en días de la recidiva de FA

Tiempo de aparición en días de la recidiva de FA tras el episodio índice y tras CVE programada			
	ESTATINAS	NO ESTATINAS	P value [^]
Recidiva de FA tras el episodio índice de urgencias	665,08±536,12	517,48±517,97	0,269
Recidiva de FA post-CVE1 programada	380,30±466,28	313,73,26±431,92	0,548

[^]Test T de Student

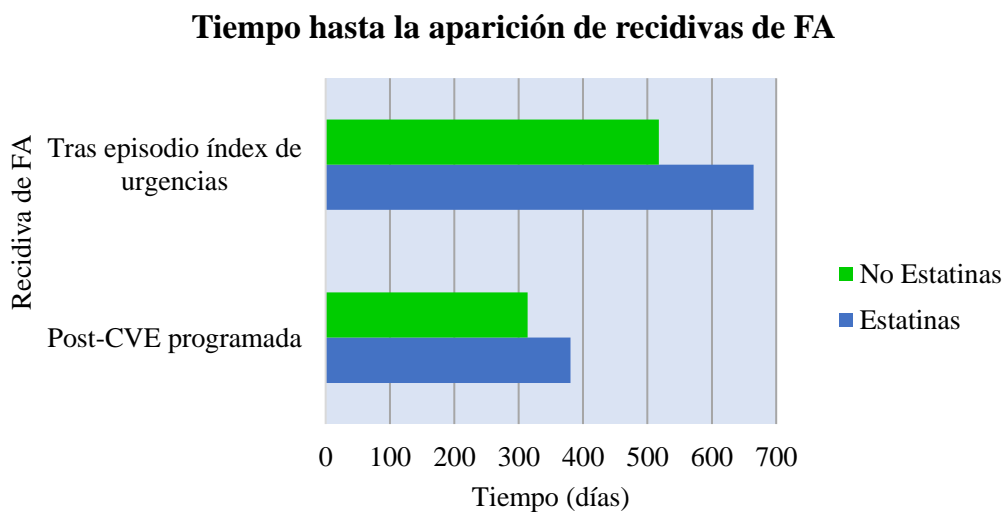


Figura 11. Tiempo hasta la aparición de recidiva de FA tras la salida de urgencias en el episodio índice y tras CVE programada

7.6. Comparación de los eventos adversos en el seguimiento a largo plazo

Por lo que se refiere a la frecuencia de aparición de eventos adversos (tabla 17), se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$) en la mortalidad, habiendo fallecido el 47,07% de los pacientes que no reciben tratamiento con estatinas, mientras que solo el 34,80% de los pacientes que reciben tratamiento con estatinas fallecieron.

Por el contrario, en los demás efectos adversos durante el seguimiento no se encontraron diferencias significativas.

Tabla 17. Eventos adversos durante el seguimiento estatinas-no estatinas

Eventos adversos durante el seguimiento			
	ESTATINAS N=555	NO ESTATINAS N=852	P value*
Urgencias	328 (59.1%)	471 (55,3%)	0,158
Hospitalización	173 (31,2%)	282 (33,1%)	0,450
ICC en el seguimiento	122 (22,0%)	195 (22,9%)	0,691
Embolismo	51 (9.2%)	63 (7,4%)	0,228
Hemorragia mayor	39 (7.0%)	58 (6,8%)	0,874
Hemorragia menor	46 (8,3%)	66 (7,7%)	0,714
Muerte	193 (34,8%)	401 (47,1%)	0,000

* *Test de Chi Cuadrado*

FA: Fibrilación Auricular. ICC: Insuficiencia Cardíaca Congestiva

7.7. Análisis comparativo de recurrencia de FA / supervivencia del ritmo sinusal en el tiempo según la toma de estatinas

Para establecer y comparar la continuidad de los pacientes en ritmo sinusal tras la salida de urgencias en el episodio índice en los dos grupos, se utilizó la prueba de Kaplan-Meier, estudiándose los eventos de recidiva de FA.

Así encontramos que no hay diferencias estadísticamente significativas entre el tiempo acumulado transcurrido hasta el evento recidiva con respecto a recibir tratamiento con estatinas o no recibirlo ($p \text{ value} = 0,478$) (Tabla 18, Figura 12).

Tabla 18. prueba de Kaplan Meier recidiva de FA tras el episodio índice

Prueba de Kaplan Meier recidiva de FA tras el episodio índice			
	Chi-cuadrado	gl	P value
Log Rank (Mantel-Cox)	0,503	1	0,478

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de Estatinas.

gl.: global.

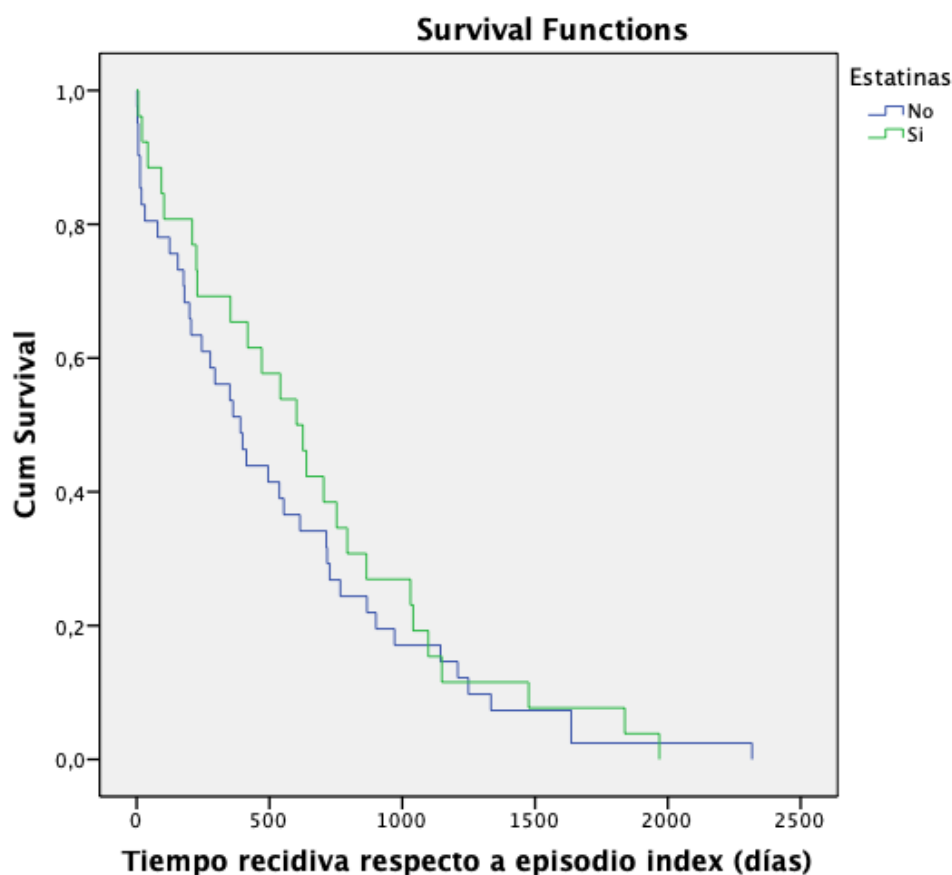


Figura 12. Análisis de supervivencia del ritmo sinusal (días) tras la salida de urgencias del episodio índice, prueba de Kaplan Meier.

Por otra parte, para establecer y comparar la continuidad de los pacientes en ritmo sinusal tras una cardioversión eléctrica programada en los dos grupos, se utilizó también la prueba de Kaplan-Meier, estudiándose los eventos de recidiva de FA post CVE programada.

Hemos encontrado que los pacientes que reciben tratamiento con estatinas tardan significativamente más tiempo que los que no las reciben en recidivar tras una CVE programada, siendo el tiempo que permanecen en ritmo sinusal mayor (p-value=0,043) (Tabla 19, Figura 13).

Tabla 19: prueba de Kaplan Meier recidiva de FA tras CVE programada

Prueba de Kaplan Meier recidiva de FA tras CVE programada			
	Chi-cuadrado	gl	P value
Log Rank (Mantel-Cox)	4,082	1	0,043

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de Estatinas.

gl.: global

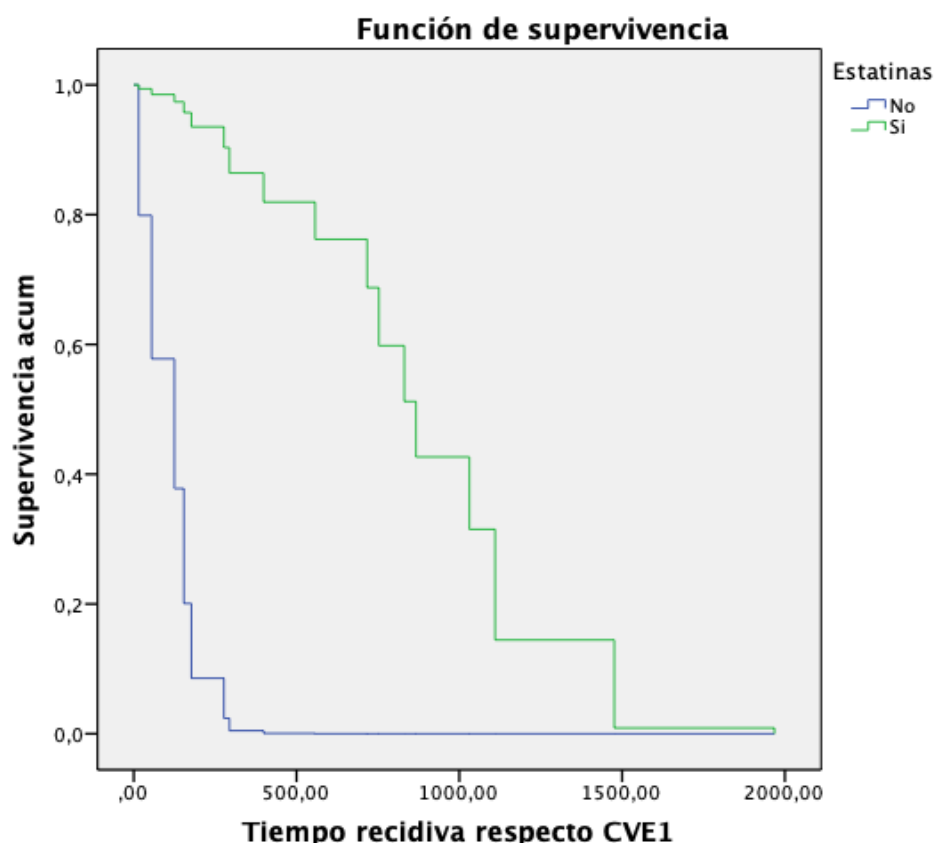


Figura 13. Análisis de supervivencia del ritmo sinusal (días) tras CVE (cardioversión eléctrica) electiva, prueba de Kaplan Meier.

7.8. Análisis multivariante

A continuación, se realizó un análisis multivariable para determinar si el tratamiento con estatinas era un factor de riesgo de recidiva de FA independiente del resto de factores. Este estudio se estimó necesario por la mayor edad media y la mayor prevalencia de HTA, DM, Obesidad, Dislipemia, ACV y valvulopatías en el grupo de pacientes que recibían tratamiento con estatinas, ya que son factores relevantes en el riesgo de FA, su recurrencia y complicaciones.¹ Sin embargo, no se identificó que ninguno de estos factores fuese un factor de riesgo independiente del resto en la recurrencia de FA.

8. DISCUSIÓN

8.1. Reducción de recidivas de FA

a) Tras CVE programada

En nuestro estudio hemos encontrado diferencias significativas en el tiempo de recidiva de FA tras CVE programada, siendo el grupo de pacientes que reciben tratamiento con estatinas los que tardan más tiempo en recidivar y permaneciendo más tiempo en ritmo sinusal (p -value=0,043 en la curva de Kaplan Meier).

Si ponemos el foco exclusivamente en la recidiva de FA tras CVE, nos encontramos con varios estudios que han conseguido resultados satisfactorios.^{43,44,45} El estudio de Ozaydin et al,⁴³ uno de los primeros estudios realizados sobre recurrencia de FA y estatinas, se analizó el efecto de la atorvastatina sobre la recurrencia de FA post-CVE en 48 pacientes, siguiéndolos durante 3 meses. Observó que la atorvastatina se asociaba con una disminución estadísticamente significativa de la recurrencia de FA (RR ajustado 0,19; IC del 95%: 0,052 a 0,72, $p=0,01$) y con una disminución significativa de los niveles de PCR 48h después de la CVE en el grupo que recibía tratamiento con atorvastatina, en comparación con los niveles basales ($2,82 \pm 1,46$ frente a $2,56 \pm 1,3$ mg/dl, $p=0,02$).

El mismo resultado fue obtenido por el grupo de Xia et al,⁴⁴ que estudió a 64 pacientes con FA persistente y sin cardiopatía conocida, a los que se les realizó una CVE para investigar si rosuvastatina disminuía la recurrencia de FA tras CVE efectiva. Durante 3 meses de seguimiento, recidivó el 15,6% de los pacientes con estatinas frente al 40,6% de los que no las recibía ($P < 0,05$, prueba de log-rank), asociándose la rosuvastatina a una disminución significativa del riesgo de recidiva de FA (RR 0,35; intervalo de confianza del 95%: 0,12-0,96; $p < 0,05$).

Estos resultados apoyan los obtenidos por nuestro estudio, en el que además de esa disminución de recidiva de FA en el grupo de estatinas, también observamos unos niveles significativamente menores de PCR en los pacientes que recibían tratamiento con estatinas ($2,75 \pm 5,05$ frente a $3,74 \pm 6,60$) ($p=0,013$).

b) Derivadas de urgencias

En nuestro trabajo, el grupo de pacientes que reciben tratamiento con estatinas tiene una tendencia no significativa a tardar más tiempo en recidivar de la FA desde el alta en urgencias. (Chi cuadrado, curva de Kaplan Meier y análisis multivariante)

Otros estudios^{46,47} también obtuvieron resultados no significativos. Uno de ellos, en concreto, es el análisis posthoc realizado por Watanabe et al.⁴⁶ del estudio Japanese Rhythm Management Trial for Atrial Fibrillation (J-RHYTHM).⁴⁸ Se trata de un estudio aleatorizado multicéntrico⁴⁹ realizado en Japón, que compara el tratamiento del control de la frecuencia frente al control del ritmo en pacientes con FA paroxística (FAP), así como si alguno de estos tratamientos se asocia a un mejor pronóstico.

Watanabe et al.⁴⁶ estudiaron a 823 pacientes con FA paroxística, de los cuales 101 (12,3%) recibía tratamiento con estatinas al inicio del estudio, analizando si el uso de estatinas reduce la mortalidad, morbilidad y la tasa de recurrencia de la FA. Durante un periodo de seguimiento de 19,3 meses, 140 pacientes (19,4%) experimentaron una recurrencia de FA, de los cuales 16 (15,85%) recibía tratamiento con estatinas y 124 (17,17%) no. El análisis multivariante de estos resultados mediante regresión de Cox no demostró que el uso de estatinas se asociara a un menor riesgo de recurrencias de FA (índice de riesgo HR 0,662; IC del 95%: 0,299-1,466).

La población de este estudio respecto a la del nuestro, coincide en varios aspectos: los pacientes que reciben tratamiento con estatinas tienen edad alta y con una mayor prevalencia de patologías concomitantes, como HTA, dislipemia y ACV. Además, también son menos frecuentes los hombres en el grupo de estatinas.

Sin embargo, a diferencia con nuestro estudio, todos los pacientes que incluye solo padecen FA paroxística, cuando en nuestra muestra, además de estos, se incluye a pacientes con FA persistente y permanente, con una distribución homogénea de los diferentes tipos de FA en ambos grupos.

Pese a no encontrar diferencias significativas, en el estudio de Watanabe et al.⁴⁶ se observó una mayor tendencia a recidiva de FA en el grupo de pacientes que no recibió tratamiento con estatinas (7,43% de recidivas en el grupo que no recibió estatinas frente a 6,95% en el

grupo que las recibió). Por otro lado, nuestros resultados muestran que los pacientes en tratamiento con estatinas tardan más tiempo de media en recidivar a la salida de urgencias, sin ser tampoco esta diferencia significativa.

Por consiguiente, cabe pensar que si en ambos estudios las muestras de los dos grupos hubieran sido homogéneas (siendo los pacientes que reciben tratamiento con estatinas más jóvenes) y no tuviesen comorbilidades asociadas (que han demostrado aumentar el riesgo de FA, su recurrencia y complicaciones),¹ posiblemente el resultado en ambos hubiese sido más favorable.

Por el contrario, otros estudios, como el trabajo de Zhao et al.,⁵⁰ sí obtuvieron resultados positivos, respaldando así nuestra hipótesis. Estudiaron y realizaron seguimiento prospectivo durante 24 meses a 189 pacientes con FA no permanente e HTA (diagnosticados ambulatoria u hospitalariamente), en 8 centros médicos de China. Su objetivo era investigar si el bloqueador de los canales de calcio (BCC) y el valsartán (en monoterapia o combinados con fluvastatina) podían reducir la recidiva de FA no permanente y, además, retrasar su progresión a FA permanente. Basaron sus datos en la medición de los niveles de lípidos, proteína C reactiva, la realización de electrocardiograma holter y ecocardiograma.

El resultado reveló que el nivel de lípidos, PCR y los resultados de la medición ecocardiográfica y electrocardiográfica del grupo CCB + estatina, valsartán y valsartán + estatina, mejoraron en diferentes grados y tuvieron significación estadística ($p < 0,05$ o $p < 0,001$), siendo más evidente la mejora de los dos grupos que llevaban estatinas y afirmando que el valsartán puede reducir la carga de FA, su recurrencia y retrasar la progresión a FA permanente (además de que su efecto en combinación con fluvastatina es más significativo).

Es importante señalar que la población de este estudio es similar a la nuestra en cuanto a la exclusión de los pacientes con antecedente de IAM y MCI, dato que señala que en ambos estudios la indicación de estatinas solo ha podido ser debida a prevención primaria.

Por el contrario, la muestra se diferencia de la de nuestro estudio, en que sus dos grupos tienen características basales homogéneas y en que los pacientes no solo fueron recogidos por su asistencia a urgencias, sino también por un diagnóstico casual a nivel ambulatorio. Además, la muestra está formada por pacientes casi 10 años de media más jóvenes que los nuestros (media $67,06 \pm 8,28$ frente a $75,63 \pm 12,82$).

En cuanto a su volumen, el número de pacientes que componen el estudio es muy reducido (completado por 178 pacientes: 41 en el grupo de CCB, 45 en CCB+ estatinas, 44 en valsartán y 48 en valsartán + estatinas), en comparación con los 1407 pacientes de nuestro estudio.

Por último y más importante, este estudio no ha analizado el efecto de la administración de fluvastatina en monoterapia en la FA, por lo que no puede demostrar si la fluvastatina puede prevenir la FA y disminuir su recidiva de forma independiente.

Es posible que no hayamos obtenido un resultado significativo como el de este estudio, por los diferentes criterios de inclusión y exclusión. La duración de la arritmia debía ser menor a 1 año, además de excluir del estudio a pacientes con valvulopatía con indicaciones de intervención quirúrgica o terapia intervencionista, con ACV o AIT los 3 meses anteriores, patología tiroidea no controlada, IR o hepática grave, etc. También incluyó pacientes diagnosticados ambulatoriamente, haciendo que los participantes en el estudio tuvieran una carga patológica e inflamatoria menor que los del nuestro, y por tanto, siendo más susceptibles de una mejor respuesta al tratamiento.

Existen además otros estudios⁵¹ que apoyan el hecho de que esta posible reducción en la recurrencia de la FA por las estatinas sea debida a sus efectos pleiotrópicos, interviniendo en uno de sus posibles mecanismos fisiopatológicos como es la inflamación. Dernellis et al⁵¹ realizaron un pequeño ECA simple ciego controlado con placebo y analizaron a lo largo de 4-6 meses, el efecto de la atorvastatina sobre los niveles de PCR en 80 pacientes con FAP (con las mismas características basales). Encontraron una reducción de la PCR en los que recibían tratamiento con atorvastatina, así como una reducción muy significativa en el número de episodios de FAP en comparación con el grupo placebo (en el 65% de los pacientes en tratamiento con estatinas se resolvió por completo la arritmia, frente al 10% de pacientes que no recibía el tratamiento).

La población de este estudio se diferencia con la nuestra, en que las características basales son homogéneas en sus dos grupos y en que la muestra es bastante reducida, contando solo con 40 pacientes en cada brazo del estudio. Además, la edad media de sus pacientes es mucho menor (57 y 51 años la media de edad en el grupo de estatinas y no estatinas

respectivamente). Pese a ello, apoya el posible efecto beneficioso de las estatinas sobre la recidiva de FA.

En contraposición a estos resultados positivos sobre la reducción de FA en los pacientes en tratamiento con estatinas, nos encontramos con el análisis posthoc del ensayo ENSURE - AF,⁵² que estudió factores clínicos relacionados con el éxito o fracaso de la cardioversión en pacientes con FA. En este análisis, el uso previo de estatinas (definido como el uso de estatinas entre 30 días antes de la aleatorización y la primera fecha de medicación del estudio) resultó ser un posible predictor de cardioversión fallida (análisis univariante Chi cuadrado con resultado $P = 0,02$), por lo que se incluyó como predictor de esta, en un análisis de regresión logística, dando como resultado que tomar estatinas no era predictor independiente de CV fallida.

Posteriormente realizaron el mismo análisis, pero eliminando del estudio los pacientes con CV espontánea, dando como resultado que el uso previo de estatinas (OR 1,294; IC del 95%: 1,017 a 1,648; $p = .0362$) era predictor independiente de cardioversión fallida.

Este estudio post-hoc no especifica las características basales de los pacientes divididos en base a recibir tratamiento con estatinas o no, por lo que solo sabemos las características globales de la muestra. En el ensayo ENSURE - AF⁵³ la edad media fue de 64,2 años, el IMC medio de 30,8 y la prevalencia de comorbilidades en la muestra fue de un 77,9% de HTA, 43,7% de ICC, 18,9% de DM y 6,1% de ACV, lo que los hace una población muy pluripatológica y más susceptible de CVE fallida.

Cabe destacar, además, que el 27,1% de los pacientes de este estudio tiene antecedentes de CVE previa frente al 5,75% de nuestro estudio, siendo como es un factor predictor de CVE fallida,¹ podría haber influido en el aumento de CV fallida y recidiva de FA.

Igualmente, es interesante señalar, que los pacientes incluidos en el grupo de estatinas no han estado expuestos mucho tiempo al fármaco, por lo que estos posibles efectos adversos pueden no haber sido debidos a las estatinas.

Todo esto, hace más susceptible al estudio de no haber obtenido resultados positivos sobre el efecto de las estatinas en la recurrencia de FA.

También se han realizado otros estudios sobre estatinas y recurrencia de FA en condiciones muy concretas, como tras la realización de una ablación con catéter,^{54,55} post IAM,⁵⁶ o postoperatoria,⁵⁷ en los que se han obtenido resultados muy dispares.

Debido a los pocos estudios existentes, el pequeño tamaño muestral de estos, y los resultados contradictorios obtenidos, todavía no es concluyente si el uso de estatinas reduce la recurrencia de FA tras cardioversión. Es necesaria la realización de más estudios controlados aleatorizados a gran escala, compuestos por una muestra más grande de pacientes, que analice forma específica y controlada el efecto de las estatinas sobre la recidiva de FA para poder establecer verdaderamente la relación estatinas-disminución de recurrencias de FA.

8.2. Diferencias en el pronóstico de la FA según recibir tratamiento con estatinas

a) Diferencias en la mortalidad

Uno de los hallazgos más llamativos de nuestro estudio probablemente sea la mayor mortalidad encontrada en los pacientes que no reciben tratamiento con estatinas en el análisis univariante realizado (Chi cuadrado) con una significación de $p < 0,001$.

En el análisis post hoc del J-RHYTHM,⁵⁵ 40 pacientes (5,5%) alcanzaron el criterio de valoración principal (una combinación de 7 muerte por todas las causas, 20 ACV, 3 embolia sistémica, hemorragia mayor y 8 hospitalizaciones por IC) durante un período de seguimiento medio de 19,3 meses, demostrando el análisis de regresión de Cox multivariante, que el uso de estatinas no se asociaba con una mejora de la mortalidad y la morbilidad (índice de riesgo [HR] 0,409; intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,113-1,482). Pese a ser nuestro estudio un análisis univariante, es de señalar la diferente incidencia de mortalidad observada entre los dos grupos de nuestro estudio, siendo del 47,1% en los pacientes que no reciben estatinas, frente al 34,8% que sí reciben este tratamiento.

Esta disparidad en los resultados puede ser debida a que la población del estudio difiere de la nuestra, al estar formada en su totalidad por pacientes solo con FA paroxística y ser bastante más pequeña en el tamaño muestral (823 frente a 1407 pacientes), en el nº de pacientes que reciben tratamiento con estatinas (101 frente a los 555) y en el nº de pacientes en los que se ha producido el evento defunción (7 frente a los 594 de nuestro estudio).

Otro punto a destacar es que el tiempo de seguimiento para observar las diferencias en el evento muerte, es mucho más corto que en nuestro trabajo (19,3 meses frente a 60 meses), lo que podría explicar que no se hayan obtenido los mismos resultados por la falta de tiempo para que se produzca este posible efecto protector de las estatinas.

De igual manera, al no estudiar el evento defunción como única variable en ninguno de los análisis (se unió a episodios de ACV, embolia sistémica, hemorragia mayor y hospitalizaciones por IC), se ha podido interferir en el resultado.

Este estudio incluye en el grupo de pacientes que reciben estatinas a los que en el momento índex las estaban tomando, sin asegurar un periodo de tiempo de tratamiento previo mínimo,

que pueda afirmar que los resultados son debidos al efecto de las estatinas (en nuestro trabajo se han excluido a los pacientes con estatinas durante menos de 1 año antes de sufrir el episodio de FA).

Watanabe et al.⁴⁶ no encontraron una asociación entre estatinas y mortalidad. Sin embargo, en nuestro estudio, a pesar de que el grupo de pacientes que recibe estatinas tiene una edad más avanzada y más patologías concomitantes (que han demostrado una asociación al aumento de FA, sus recurrencias y complicaciones),¹ hemos observado en estos pacientes menos defunciones que en el grupo que no recibe estatinas ($p > 0,001$).

Tseng et al.⁵⁶ se propusieron determinar si las estatinas confieren un efecto beneficioso sobre la FA después de un IAM (disminuyendo la incidencia de IC, IM recurrente, accidente cerebrovascular, muerte y eventos cardiacos y cerebrovasculares mayores- MACCE). Realizaron un estudio retrospectivo de 27.553 pacientes con IAM entre 2008 y 2011, dividiéndolos en 3 grupos: no FA, FA existente (1174=4,3% pacientes) o FA de nueva aparición (1163=4,2% pacientes).

Uno de los resultados que obtuvieron fue que los pacientes con IAM tratados con estatinas tenían una mortalidad más baja al año, independientemente del patrón de FA (HR:0.936, 95% C.I.: 0.877–0.999, $P=.0463$) que los pacientes no tratados con estatinas.

Este estudio apoya nuestros resultados, siendo la población que forma la muestra de pacientes con FA, muy similares a la nuestra (más mayores, con más antecedentes de comorbilidades en el grupo que recibe tratamiento con estatinas), e incluso con mayor comorbilidad que nuestra muestra (ACV, ERC, EPOC, enfermedad de las arterias coronarias (CAD), insuficiencia respiratoria, hemorragia mayor, IRC y (todos $p < 0,05$)).

Además, se trata de un estudio con un tamaño muestral muy considerable, 27.553 pacientes.

La diferencia más importante con nuestro estudio está en que todos los pacientes de su muestra tienen antecedente de IAM reciente. Este dato, permite expandir la validez de nuestros resultados y apoyaría aún más el posible efecto pleiotrópico de las estatinas en diferentes situaciones.

Otros estudios⁵⁸ respaldan también estos resultados, apuntando que el uso de estatinas, tanto de baja y moderada intensidad como de alta (aunque sobre todo estas) puede reducir el riesgo de *NACCE* (muerte por cualquier causa, accidente cerebrovascular, síndrome coronario agudo o hemorragia mayor) en pacientes con ACV isquémico agudo y FA, ampliando aún más la validez externa de nuestros resultados.

b) Diferencias en otros eventos adversos a largo plazo

En lo referente a otros efectos adversos, no hemos encontrado en este trabajo diferencias estadísticamente significativas (en la asistencia a urgencias, hospitalización, ICC en el seguimiento, embolismo, hemorragia menor o mayor) en el análisis univariante realizado (Chi cuadrado).

Le sucede lo mismo a Watanabe et al.⁴⁶ mostrando en sus resultados que el uso de estatinas no se asociaba con una mejora de la morbilidad. Pese a ser poblaciones a estudio diferentes como ya se ha comentado, los resultados han sido similares.

Por el contrario, el estudio de Tseng et al.⁵⁶ describe que el grupo de pacientes con FA existente, en tratamiento con estatinas, tuvo una incidencia significativamente mayor de IC, ACV y eventos cardíacos y cerebrovasculares adversos mayores (*MACCE*), tras IAM, durante el seguimiento. Pero en el resto de los grupos que recibían tratamiento con estatinas tuvieron mejores resultados que aquellos sin tratamiento, incluso en grupos con puntuaciones altas de $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-Vasc}$. No obstante, cabe señalar que el grupo de pacientes con FA existente tenía más edad, más comorbilidades y una puntuación media de $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-Vasc}$ más elevada (FA existente: $5,50 \pm 1,72$, FA de nueva aparición: $4,29 \pm 1,98$, sin FA: $3,46 \pm 2,00$, respectivamente, $p < 001$), lo que puede contribuir a esos peores resultados de *MACCE*.

En cambio, el estudio de Choi et al.⁵⁸ respalda también el efecto beneficioso de las estatinas al reducir el riesgo de *NACCE* (muerte por cualquier causa, accidente cerebrovascular, síndrome coronario agudo o hemorragia mayor) en pacientes con ACV isquémico agudo y FA.

Los beneficios asociados al uso de estatinas, independientemente de la reducción de LDL (sobre el endotelio, el musculo liso vascular, las plaquetas, el miocardio y el sistema inmunológico)³⁴, podrían explicar una menor mortalidad en nuestro grupo de pacientes que reciben tratamiento con estatinas, pese a ser pacientes con más comorbilidades y más envejecidos.

El inconveniente que plantean estos estudios sobre la acción de los efectos pleiotrópicos de las estatinas en la mortalidad y otros eventos adversos es la imposibilidad de demostrar que esas mejoras en el pronóstico, en los pacientes que reciben tratamiento con estatinas, sea debida solamente a esa acción pleiotrópica y no haya influido también el efecto hipolipemiente. Este tema ya está siendo analizado por algunos estudios que postulan que la PCR en el seguimiento es más útil para predecir eventos cardiovasculares futuros que el c-LDL.^{59,60}

Por ejemplo, Hyun et al ⁶⁰ observaron en 4.803 pacientes en tratamiento con estatinas, que un nivel más alto de PCR (en seguimiento a 5 años), estaba asociado a una incidencia de eventos cardiovasculares y muerte mayores que en el grupo de pacientes con niveles de PCR más bajos. En cambio, no encontraron diferencias entre los distintos niveles de LDL y la incidencia de eventos adversos o muerte, distribuyéndose los eventos en todos los niveles de LDL homogéneamente (HR = 0.95, p= 0,743).

De igual manera, en el Heart Protection Study⁵⁹ la simvastatina redujo la mortalidad y la morbilidad, incluso en pacientes con niveles de colesterol LDL “normales” (2,6 mmol/L o 100 mg/dL).

Si unimos a todos los datos comentados anteriormente el hecho de que las estatinas son uno de los fármacos más recetados a nivel mundial, consideramos que debe seguir estudiándose su efecto pleiotrópico a la vez que hipolipemiente, debido a su posible impacto en la predicción y reducción de la mortalidad y eventos cardiovasculares adversos en pacientes con FA (independientemente de los niveles de LDL), ya que a día de hoy no hay un consenso que afirme esta reducción, ni que esta sea debida únicamente a sus efectos pleiotrópicos.

9. LIMITACIONES

Nuestro estudio es un estudio de cohortes retrospectivas, por ello su mayor limitación es un posible sesgo de información, ya que las fuentes de donde se han obtenido los datos son informes clínicos previos que fueron realizados con otros fines, donde la cantidad de información depende del detalle del especialista que realizó el informe (pudiéndose haber omitido algún antecedente clínico). Para reducir al máximo este posible sesgo, durante el seguimiento, se corroboró la información y se completó en caso de que el sesgo se hubiese producido.

Otra limitación de un estudio de cohortes retrospectivo es la posibilidad de perder pacientes en el seguimiento por ser asistido en otro centro o por defunción no registrada en la base de datos del hospital. Este posible problema se intentó solventar revisando el estado de los pacientes y la historia clínica resumida en Abucasis en el seguimiento.

A estas dos limitaciones por su diseño retrospectivo, se suma que el tratamiento de los pacientes no estaba controlado y que, además, dentro de la indicación de estatinas, se incluía a pacientes en tratamiento por evento coronario previo (indicaciones ampliamente demostradas en las que las estatinas reducen la mortalidad per se, como son el IAM y la MCI). Hemos intentado superar esta limitación eliminando de nuestra base de datos todos los pacientes con un evento coronario previo (IAM, MCI) y quedándonos solamente con los pacientes en prevención primaria, pero, no obstante, no se puede descartar que el efecto observado haya sido solamente a través de los efectos pleiotrópicos de las estatinas y no haya influido también la reducción del LDL (al no haber monitorizado este).

El hecho de que la procedencia de la totalidad de los pacientes que forman la muestra sea el servicio de urgencias, podría ser considerado una fuente de sesgo de selección. Sin embargo, teniendo en cuenta que en la práctica general se remite al paciente con FA al servicio de urgencias (independientemente de su urgencia clínica), para poder realizar un abordaje temprano de esta patología, podemos pensar que la muestra es homogénea y representativa de la población.

Otra posible limitación encontrada es el hecho de que este trabajo sea un estudio monocéntrico, pero el amplio tamaño muestral (1407 pacientes) hace que los datos obtenidos puedan tener una mayor validez externa.

10. CONCLUSIONES

1. Recibir tratamiento con estatinas puede prolongar el tiempo hasta la recidiva de la FA tras una CVE programada.
2. Hemos encontrado una tendencia no significativa en la reducción de recidivas de la FA asistida en Urgencias, en los pacientes en tratamiento con estatinas.
3. Recibir tratamiento con estatinas en prevención primaria puede disminuir la mortalidad en pacientes con FA.
4. No hemos encontrado diferencias en otros eventos adversos a largo plazo (hospitalizaciones, embolismo, etc.)
5. Deberían realizarse futuros estudios aleatorizados que valoren de forma específica y controlada el efecto pleiotrópico de las estatinas sobre la recidiva de FA y sobre la morbimortalidad.

11. ANEXO

11.1. Anexo I. Comité de ética asistencial



Consorcio Hospital General Universitario de Valencia

Comité Ético de Investigación Clínica

INFORME DEL COMITÉ ETICO DE INVESTIGACION CLINICA

- ANEXO 4 -

D^a. Elena Rubio Gomis

Presidenta del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital General Universitario de Valencia

CERTIFICA

Este CEIm ha evaluado en su reunión de 27 de abril de 2017 el Estudio:

PROTOCOLO:	AQD-ACO-2017-01	Promotor	Aurelio Quesada Dorador
Título:	FIBRILACION AURICULAR EN URGENCIAS. PERFIL CLINICO-ECOCARDIOGRAFICO, FACTORES PRONOSTICOS Y EFECTOS DE LOS NUEVOS TRATAMIENTOS Y ESTRATEGIAS TERAPEUTICAS		
I.P.:	Dr. Aurelio Quesada Dorador	Servicio/Unidad	Cardiología

Y considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo versión final 2017 en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto. Este CEIm concede la exención de la HIP y Consentimiento Informado, y cree que son adecuados la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el estudio.

La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

Y que este Comité acepta que dicho Estudio sea realizado en el Consorcio Hospital General Universitario de Valencia en el servicio de Cardiología, como investigador principal el Dr. Quesada

COMPOSICIÓN DEL CEIm

Presidenta:

Dra. Elena Rubio Gomis (Unidad de Farmacología Clínica)

Vocales:

Dr. Ernesto Bataller Alonso (Gerencia del CHGUV)

Dr. Alberto Berenguer Jofresa (Servicio de Cardiología)

Dra. Ana Blasco Cordellat (Servicio de Oncología)

Dra. Pilar Blasco Segura (Servicio de Farmacia)

Dr. Julio Cortijo Gimeno (Unidad de Docencia e Investigación)

Dña. Encarna Domingo Cebrán (Servicio de Estomatología)

Dña. María Teresa Jareño Roglán (Unidad de Reanimación Cardíaca)

Dr. Gustavo Juan Samper (Servicio de Neumología)

Dra. Goitzane Marcaida Benito (Servicio de Análisis Clínicos)

Dr. Antonio Martorell Aragonés (Unidad de Alergología)

Dr. Javier Milara Payá (Servicio de Farmacia)

D. Alejandro Moner González (Gerencia CHGUV – Asesoría Jurídica)

Dr. Enrique Ortega Gonzalez (Gerente CHGUV)

Dr. Pedro Polo Martín (Pediatra Att Primaria)

Anexo 4

1

CEIC - CHGUV



Consorcio Hospital General Universitario de Valencia

Comité Ético de Investigación Clínica

Dr. Aurelio Quesada Dorador (Servicio de Cardiología)
Dra. M^a José Safont Aguilera (Servicio de Oncología)
Dña. Carmen Samiento Cabañes (Miembro independiente de la organización asistencial)

Secretario:

Dr. Elías Ruiz Rojo (Servicio de Farmacia – Atención Primaria)

El CEIm del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) tanto en su composición como en sus procedimientos y con la legislación vigente que regula su funcionamiento, y que la composición del CEIm es la indicada en el anexo I, teniendo en cuenta que en el caso de que algún miembro participe en el ensayo o declare algún conflicto de interés no habrá participado en la evaluación ni en el dictamen de la solicitud de autorización del ensayo clínico

Lo que comunico a efectos oportunos:

Valencia a 02 de mayo de 2017

Fdo. Dra. Elena Rubio Gomis
(Presidenta CEIC CHGUV)

11.2. Anexo II. Variables recogidas

- Variables fisiológicas basales: FC, PAS, PAD, SatO2, FEVI.
 - Frecuencia Cardíaca (FC): variable cuantitativa continua medida en latidos por minuto (lpm).
 - Presión Arterial Sistólica (PAS) y Diastólica (PAD): variables cuantitativas continuas medidas en milímetros de mercurio (mmHg).
 - Saturación de Oxígeno (SatO2): variable cuantitativa continua medida en porcentaje.
 - Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FE VI) basal: Se recogió la registrada mediante ecografía en urgencias durante el episodio índice, o la registrada previamente si no presentaba informe ecocardiográfico de urgencias. Recogida como variable cuantitativa continua medida en porcentaje.

- Variables analíticas en el episodio índice

Las variables que se procede a enumerar son valores analíticos extraídos de la analítica efectuada en urgencias durante el episodio índice:

- Cifras de glucosa
 - Escala de medida: variable cuantitativa continua medida mg/dl
- Cifras de hemoglobina (mg/dl), leucocitos (medido en unidades por litro) y plaquetas (unidades por microlitro).
 - Escala de medida: variables cuantitativas continuas
- Nivel de troponinas en sangre (en ng/ml), y proteína C reactiva (en mg/dl).
 - Escala de medida: variables cuantitativas continuas
- Nivel de urea y creatinina en sangre (ambos en mg/dl).
 - Escala de medida: variables cuantitativas continuas
- Cifras de INR (en el momento del episodio, no tiene unidades) y la labilidad del mismo (interpretando como tal, cifras fuera del rango terapéutico en los últimos 6 meses).
 - Escala de medida:
 - INR: variable cuantitativa continua (no tiene unidades)
 - Labilidad INR: variable cualitativa nominal

- Valor asignado: 0: No, 1: Sí
- Variables del episodio índice
 - Permanencia en el área de observación durante su estancia en el Servicio de Urgencias: variable cualitativa nominal dicotómica. Valor asignado: 0: No, 1: Sí
 - Valoración por parte del Servicio de Cardiología: variable cualitativa nominal dicotómica recogida como 0 cuando no fue valorado y 1 cuando sí fue valorado por el Servicio de Cardiología.
 - Realización de ecocardiografía durante la estancia en el Servicio de Urgencias: variable cualitativa nominal dicotómica recogida como 0 cuando no se le realizó un ecocardiograma y 1 cuando sí se le realizó.
 - Derivación del paciente para seguimiento a Médico de cabecera, Medicina Interna, Cardiología y Arritmias: variables cualitativas nominales dicotómicas asignándoles el valor 0 cuando no se deriva a esa especialidad y 1 cuando sí se deriva.
 - Variables en relación al ingreso:
 - Ingreso del paciente durante el episodio índice y Servicio de ingreso: Medicina interna, Cardiología u Otros. Todas estas son variables cualitativas nominales recogiendo como 0: No ingreso y 1: Sí ingreso.
 - Días de estancia hospitalaria: variable cuantitativa continua medida en días.

11.3. Anexo III: Definición de las variables

- Episodio índice: se consideró como episodio índice aquellos pacientes con diagnóstico de FA que acudiesen durante nuestro periodo de estudio al Servicio de Urgencias.
- Variable cualitativa dicotómica: aquella variable que expresa características, cualidad o modalidad que solo puede tomar dos valores, codificándose como 0 cuando no se presenta y como 1 en caso de sí estar presente.

- Variable cualitativa nominal: aquella variable que expresa cualidad, características, cualidad o modalidad, que presenta más de dos valores y que no se puede someter a ningún orden.
- Variable cuantitativa discreta: aquella variable que se expresa numéricamente, presentando interrupciones en la escala de valores que puede tomar.
- Variable cuantitativa continua: aquella variable que se expresa numéricamente, pudiendo adquirir cualquier valor dentro de un intervalo especificado de valores.
- Cardiopatía estructural: todo paciente que presentase un miocardiopatía congénita, dilatada, isquémica, hipertrófica o bien una valvulopatía.
- Tabaquismo y Enolismo: así se consideraron los pacientes que eran fumadores o bebedores habituales en el momento del episodio, según refiriesen los propios pacientes, independientemente del número de cigarrillos/día o de la cantidad ingerida.
- Hemoglobina glicosilada (HbA1c): se consideró la cifra referencia la última tomada en los 6 meses previos al episodio índice.
- FEVI basal: se consideró la fracción de eyección basal aquella analizada en informes de años anteriores si no había presentado ningún episodio que pudiese alterar la función ventricular del paciente.
- Hora de entrada en Urgencias: se consideró como tal la hora en la que el paciente fue atendido por primera vez en enfermería.
- Hora de salida de Urgencias: se consideró como tal la hora en que se emitió el informe de alta del Servicio de Urgencias.
- Fecha de comienzo de la FA: se registró como tal la fecha que constase como primer diagnóstico de FA en los informes de urgencias, en los informes de ingreso de Cardiología o en su ausencia la fecha registrada en la Historia Clínica Resumida.
- Se consideró como una extensión del tratamiento agudo en Urgencias aquel recibido por el Servicio de Atención Médica Urgente (SAMU), dada la dificultad de separar ambas atenciones médicas y contándose dentro ambas dentro de la atención del mismo episodio.

- Frecuencia cardíaca inicial y al alta: recogida de los datos del ECG, y en ausencia de estos datos del que constase en la exploración física.
- PAS y PAD: recogidas de los datos que constasen en la primera exploración física.
- Cardioversión Farmacológica (CVF) exitosa: se consideraron como tales sólo aquellas reversiones a RS que hubiesen ocurrido con amiodarona (cuando se administraba en igual o mayor a 300mg), propafenona o flecainida (independientemente de la dosis en estos dos casos). Si durante la atención médica se administró amiodarona con intención del control de frecuencia y síntomas, se definió como control de frecuencia independientemente de la dosis administrada.
- Reversión espontánea a RS: se consideró como tal aquellos pacientes que durante el episodio de atención en urgencias volvieron a ritmo sinusal sin haber recibido la dosis especificada de amiodarona, propafenona o flecainida, aunque fuese con cualquier otra dosis de amiodarona, betabloqueantes, calcio antagonistas o sin fármacos
- Recidiva de la FA: en el seguimiento, se consideró como recidiva aquel episodio de atención médica con diagnóstico de FA tras realizarse la cardioversión (ya fuese eléctrica o farmacológica) en el mismo episodio índice o tras realizarse la primera CVE programada con éxito.
- Efectividad de CVE1: se consideró como tal aquellas CVE realizadas después del episodio índice que revertiesen a RS como resultado de ese procedimiento.
- Realización CVE 2: se informó la realización de la CVE 2 en aquellos pacientes a los que se les realizó por segunda vez el procedimiento de cardioversión eléctrica, después de una recidiva tras una CVE 1 exitosa.
- Efectividad de la CVE 2: se consideró como tal aquellas CVEs, realizadas después de una primera CVE posterior al episodio índice, que revertiesen a RS como resultado de este segundo procedimiento.
- Hemorragia mayor: aquella hemorragia que requirió ingreso hospitalario, aquella que provocó una reducción considerable de la hemoglobina (menos de 10g/dl), así como las hemorragias gastrointestinales y cerebrales.

- Tratamiento con estatinas: se consideró como tal haber recibido tratamiento con este fármaco durante más de 1 año seguido antes de haberse producido el episodio de FA y no haberlo dejado hasta al menos 1 año después.

11.4. Anexo IV: Comparación de las características clínicas del episodio de FA en urgencias

Tabla 12. Presentación clínica en urgencias

Presentación clínica en urgencias			
	ESTATINAS (N=555)	NO ESTATINAS (N=852)	p value*
asintomático	40 (7,2%)	57 (6,7%)	0,708
dolor torácico	119 (21,4%)	151 (17,7%)	0,083
palpitaciones	171 (30,8%)	253 (29,7%)	0,656
ICC	162 (29,2%)	262 (30,8%)	0,533
EAP	25 (4,5%)	38 (4,5%)	0,969
mareo	83 (15%)	122 (14,3%)	0,741
Astenia	36 (6,5%)	62 (7,3%)	0,569
Síncope	23 (4,1%)	36 (4,2%)	0,941
Inestabilidad hemodinámica	14 (2,5%)	15 (1,8%)	0,326
FC al ingreso	119,75 ± 33,38	120,57 ± 32,76	0,644 [^]

* *Test de Chi Cuadrado*; [^] *Test T Student*

ICC: Insuficiencia Cardíaca Congestiva. EAP: Edema Agudo de Pulmón. FC: Frecuencia Cardíaca.



12. BIBLIOGRAFÍA

1. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2021;42(5):373-498.
2. Lippi G, Sanchis-Gomar F, Cervellin G. Global epidemiology of atrial fibrillation: An increasing epidemic and public health challenge. *Int J Stroke*. 2021;16(2):217-221.
3. Dilaveris P, Kennedy H. Silent atrial fibrillation: epidemiology, diagnosis, and clinical impact. *Clin Cardiol*. 2017;40(6):413-418.
4. Bhatt HV, Fischer GW. Atrial Fibrillation: Pathophysiology and Therapeutic Options. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2015;29(5):1333-40.
5. Chen LY, Chung MK, Allen LA, Ezekowitz M, Furie KL, McCabe P et al. Atrial Fibrillation Burden: Moving Beyond Atrial Fibrillation as a Binary Entity: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2018;137(20).
6. Wijesurendra RS, Casadei B. Mechanisms of atrial fibrillation. *Heart*. 2019;105(24):1860-1867
7. Jones NR, Taylor CJ, Hobbs FDR, Bowman L, Casadei B. Screening for atrial fibrillation: a call for evidence. *Eur Heart J*. 2020;41(10):1075-1085.
8. Zulkifly H, Lip GYH, Lane DA. Epidemiology of atrial fibrillation. *Int J Clin Pract*. 2018;72(3):e13070.
9. Gómez-Doblas J, Muñoz J, Martín J, Rodríguez-Roca G, Lobos J, Awamleh P et al. Prevalencia de fibrilación auricular en España. Resultados del estudio OFRECE. *Rev Esp de Cardiol*. 2014;67(4):259-269

10. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ et al. Worldwide Epidemiology of Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2014;129(8):837-847.
11. Schnabel R, Yin X, Gona P, Larson M, Beiser A, McManus D et al. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet*. 2015;386(9989):154-162.
12. Staerk L, Sherer JA, Ko D, Benjamin EJ, Helm RH. Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Outcomes. *Circ Res*. 2017;120(9):1501-1517.
13. Ramírez-Barrera JD, Agudelo-Uribe JF, Correa-Velásquez R, González-Rivera E. Fisiopatología de la fibrilación auricular. *Rev Colomb Cardiol*. 2016;23(S5):9–14.
14. Lau DH, Linz D, Schotten U, Mahajan R, Sanders P, Kalman JM. Pathophysiology of Paroxysmal and Persistent Atrial Fibrillation: Rotors, Foci and Fibrosis. *Heart Lung Circ*. 2017;26(9):887-893.
15. Siontis KC, Geske JB, Gersh BJ. Atrial fibrillation pathophysiology and prognosis: insights from cardiovascular imaging. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2015;8(6):e003020.
16. Lau DH, Linz D, Sanders P. New Findings in Atrial Fibrillation Mechanisms. *Card Electrophysiol Clin*. 2019;11(4):563–571.
17. Lau DH, Nattel S, Kalman JM, Sanders P. Modifiable Risk Factors and Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2017;136(6):583-596.
18. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B et al. Guía ESC 2016 sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibrilación auricular, desarrollada en colaboración con la EACTS. *Rev Esp Cardiol*. 2017;70(1):50.e1-e84
19. Merino JL. Mecanismos electrofisiológicos y diagnóstico de la fibrilación auricular. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2016;16(A):12-19.

20. Prystowsky EN, Padanilam BJ, Fogel RI. Treatment of Atrial Fibrillation. JAMA. 2015;314(3):278-88.
21. Toth PP, Banach M. Statins: Then and Now. Methodist Debaque Cardiovasc J. 2019;15(1):23-31.
22. Almeida SO, Budoff M. Effect of statins on atherosclerotic plaque. Trends Cardiovasc Med. 2019;29(8):451-455.
23. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2019 Jun 25;73(24):3168-3209.
24. Zhang Y, Koradia A, Kamato D, Popat A, Little PJ, Ta HT. Treatment of atherosclerotic plaque: perspectives on theranostics. J Pharm Pharmacol. 2019;71(7):1029-1043.
25. Ratchford EV, Martin SS. Statins. Vasc Med. 2017;22(5):442-445.
26. Hill MF, Bordonni B. Hyperlipidemia. [Internet]. StatPearls: Treasure Island (FL); 2021. [revisado 16 Ene 2021]
Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559182/>
27. Hu D, Yin C, Luo S, Habenicht AJR, Mohanta SK. Vascular Smooth Muscle Cells Contribute to Atherosclerosis Immunity. Front Immunol. 2019;10:1101.
28. Berman AN, Blankstein R. Optimizing Dyslipidemia Management for the Prevention of Cardiovascular Disease: a Focus on Risk Assessment and Therapeutic Options. Curr Cardiol Rep. 2019;21(9):110.
29. Sirtori CR. The pharmacology of statins. Pharmacol Res. 2014;88:3-11.

30. Pinal-Fernandez I, Casal-Dominguez M, Mammen AL. Statins: pros and cons. *Med Clin (Barc)*. 2018;150(10):398-402.
31. Balaz M, Wolfrum C. Statins: benefits and risks revisited. *Aging (Albany NY)*. 2019;11(13):4300-4302.
32. Kazi DS, Penko JM, Bibbins-Domingo K. Statins for Primary Prevention of Cardiovascular Disease: Review of Evidence and Recommendations for Clinical Practice. *Med Clin North Am*. 2017;101(4):689-699.
33. Oesterle A, Liao JK. The Pleiotropic Effects of Statins - From Coronary Artery Disease and Stroke to Atrial Fibrillation and Ventricular Tachyarrhythmia. *Curr Vasc Pharmacol*. 2019;17(3):222-232.
34. Oesterle A, Liao JK. The Pleiotropic Effects of Statins - From Coronary Artery Disease and Stroke to Atrial Fibrillation and Ventricular Tachyarrhythmia. *Curr Vasc Pharmacol*. 2019;17(3):222-232.
35. Lee YL, Blaha MJ, Jones SR. Statin therapy in the prevention and treatment of atrial fibrillation. *J Clin Lipidol*. 2011;5(1):18-29.
36. Bielecka-Dabrowa A, Bytyçi I, Von Haehling S, Anker S, Jozwiak J, Rysz J et al. Association of statin use and clinical outcomes in heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. *Lipids Health Dis*. 2019;18(1):188.
37. Penkauskas T, Zentelyte A, Ganpule S, Valincius G, Preta G. Pleiotropic effects of statins via interaction with the lipid bilayer: A combined approach. *Biochim Biophys Acta Biomembr*. 2020; 1862(9):183306.
38. Fauchier L. Statins and Atrial Fibrillation - Developments and Advances. *Eur Cardiol*. 2008; 4 (1): 93–95.

39. Groves D, Mihos CG, Larrauri-Reyes M, Santana O. The Use of Statins in the Treatment and Prevention of Atrial Fibrillation. *Cardiol Rev.* 2016;24(5):224-229.
40. López JC. La taxonomía de Bloom y sus actualizaciones. [Internet]. Cali: Universidad de ICESI; 2002. [Revisado 16 Ene 2021].
Disponible en: <http://www.eduteka.org/pdfdir/TaxonomiaBloomCuadro.pdf>
41. da Costa Santos CM, de Mattos Pimenta CA, Nobre MR. The PICO strategy for the research question construction and evidence search. *Rev Lat Am Enfermagem.* 2007;15(3):508-11.
42. Argimon JM, Jiménez J. Métodos de investigación clínica y epidemiológica. 5 th. Ed. Barcelona, España: Elsevier; 2019
43. Ozaydın M, Varol E, Aslan SM, Kucuktepe Z, Dogan A, Ozturk M, Altinbas A. Effect of atorvastatin on the recurrence rates of atrial fibrillation after electrical cardioversion. *Am J Cardiol.* 2006;97(10):1490-3.
44. Xia W, Yin Z, Li J, Song Y, Qu X. Effects of rosuvastatin on asymmetric dimethylarginine levels and early atrial fibrillation recurrence after electrical cardioversion. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2009;32(12):1562-6.
45. Siu CW, Lau CP, Tse HF. Prevention of atrial fibrillation recurrence by statin therapy in patients with lone atrial fibrillation after successful cardioversion. *Am J Cardiol.* 2003;92(11):1343-5.
46. Watanabe E, Yamashita T, Suzuki S, Saikawa T, Hirai M, Yamazaki T et al. Statin treatment for patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Int Heart J.* 2011;52(2):103-6.

47. Nomani H, Saei S, Johnston TP, Sahebkar A, Mohammadpour AH. The Efficacy of Anti-inflammatory Agents in the Prevention of Atrial Fibrillation Recurrences. *Curr Med Chem*. 2021;28(1):137-151.
48. Ogawa S, Yamashita T, Yamazaki T, Aizawa Y, Atarashi H, Inoue H et al. J-RHYTHM Investigators. Optimal treatment strategy for patients with paroxysmal atrial fibrillation: J-RHYTHM Study. *Circ J*. 2009;73(2):242-8.
49. Yamashita T, Ogawa S, Aizawa Y, Atarashi H, Inoue H, Ohe T et al. Investigation of the optimal treatment strategy for atrial fibrillation in Japan. *Circ J*. 2003;67(9):738-41.
50. Zhao Z, Yang Y, Wang J, Dong Z, Niu X, Liu E et al. Combined treatment with valsartan and fluvastatin to delay disease progression in nonpermanent atrial fibrillation with hypertension: A clinical trial. *Clin Cardiol*. 2020;43(12):1592-1600.
51. Dernellis J, Panaretou M. Effect of C-reactive protein reduction on paroxysmal atrial fibrillation. *Am Heart J*. 2005 Nov;150(5):1064.
52. Lip GYH, Merino JL, Banach M, Al-Saady N, Jin J, Melino M et al. Clinical factors related to successful or unsuccessful cardioversion in the Edoxaban versus warfarin in subjects Undergoing cardioversion of Atrial Fibrillation (ENSURE-AF) randomized trial. *J Arrhythm*. 2020;36(3):430-438.
53. Goette A, Merino JL, Ezekowitz MD, Zamoryakhin D, Melino M, Jin J, Mercuri MF et al. Edoxaban versus enoxaparin-warfarin in patients undergoing cardioversion of atrial fibrillation (ENSURE-AF): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet*. 2016;388(10055):1995-2003.
54. Giannopoulos G, Vrachatis D, Kossyvakis C, Angelidis C, Koutivas A, Tsitsinakis G et al. Effect of Postablation Statin Treatment on Arrhythmia Recurrence in Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2018;72(6):285-290.

55. Peng H, Yang Y, Zhao Y, Xiao H. The effect of statins on the recurrence rate of atrial fibrillation after catheter ablation: A meta-analysis. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2018;41(11):1420-1427.
56. Tseng CH, Chung WJ, Li CY, Tsai TH, Lee CH, Hsueh SK et al. Statins reduce new-onset atrial fibrillation after acute myocardial infarction: A nationwide study. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(2):e18517.
57. Khan JA, Laurikka JO, Järvinen OH, Khan NK, Järvelä KM. Early postoperative statin administration does not affect the rate of atrial fibrillation after cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2020;57(6):1154-1159.
58. Choi KH, Seo WK, Park MS, Kim JT, Chung JW, Bang OY et al. Effect of Statin Therapy on Outcomes of Patients With Acute Ischemic Stroke and Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(24):e013941.
59. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2002;360(9326):7-22.
60. Hyun MH, Lee Y, Choi BG, Na JO, Choi CU, Kim JW et al. Roles of Achieved Levels of Low-Density Lipoprotein Cholesterol and High-Sensitivity C-Reactive Protein on Cardiovascular Outcome in Statin Therapy. *Cardiovasc Ther.* 2019;2019:3824823

Efecto del tratamiento con estatinas en el pronóstico de los pacientes con fibrilación auricular

Autor: Aránzazu Caro Ortega ¹; Director: D. Aurelio Quesada Dorador ^{1,2}.
1: Universidad Católica de Valencia San Vicente Mártir, Valencia España.
2: Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, Valencia, España.

Introducción

Además del efecto hipolipemiante, las estatinas tienen efectos pleiotrópicos como la estabilización de la placa aterosclerótica y un efecto antiinflamatorio, lo que podría influir en la evolución de la fibrilación auricular (FA). ^{1,2}

Hipótesis y objetivos

El tratamiento con estatinas mejora el pronóstico de pacientes con FA. El objetivo de este trabajo es analizar si las estatinas reducen la recidivas de FA derivadas de urgencias y tras CVE y la morbilidad.

Material y métodos

Se recogieron los datos basales y de atención médica de pacientes con FA atendidos en Urgencias de nuestro hospital entre 2010 y 2015 (n=1407) dividiéndolos en dos grupos según recibieran tratamiento con estatinas (555) o no (852). (figura 1)

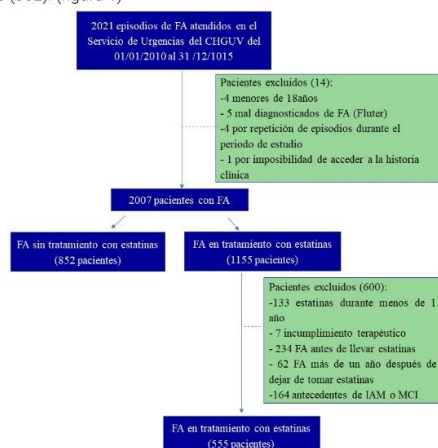


Figura 1. Diagrama de flujo selección muestral

Se realizó un seguimiento mínimo de un año, recogiendo recidivas de FA tras el alta de urgencias y tras cardioversión eléctrica (CVE) programada, así como la mortalidad y eventos adversos significativos.

Resultados

El 39% de pacientes recibía tratamiento con estatinas (Figura 2).

- Basalmente (figura 3), los pacientes con estatinas presentaron mayor edad y más prevalencia de comorbilidades ($p < 0,05$).
- Seguimiento: recidiva de FA: se observó una tendencia a menores recidivas y mayor tiempo hasta la recidiva tras la salida de urgencias ($665,1 \pm 536,1$ est vs $517,5 \pm 518$ no-est) y tras CVE programada ($380,3 \pm 466,3$ est vs $313,73 \pm 431,9$ no-est) en los pacientes con estatinas (Figura 4). Se realizó la curva de Kaplan Meier donde los pacientes con estatinas tardaron más en recidivar tras CVE programada ($p = 0,043$) (figura 5).
- Seguimiento: Morbimortalidad: Se observó mayor mortalidad en los pacientes que no recibían tratamiento con estatinas ($p < 0,01$) y no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en otros eventos. (tabla 1).



Figura 2. proporción de pacientes en tratamiento con estatinas

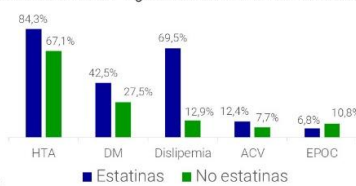


Figura 3. Características basales de la muestra significativas

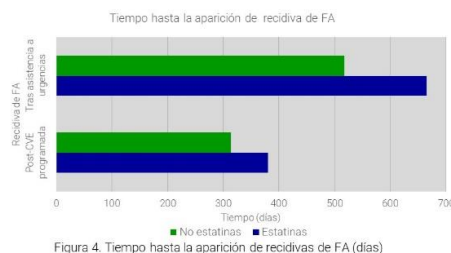


Figura 4. Tiempo hasta la aparición de recidivas de FA (días)

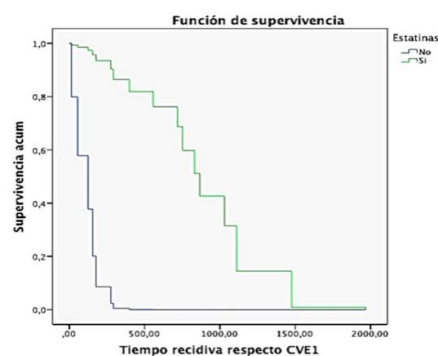


Figura 5. Análisis de supervivencia Kaplan Meier. Supervivencia de ritmo sinusal post-CVE programada (días)

Tabla 1. Análisis de mortalidad y otros eventos adversos al seguimiento

	Eventos adversos durante el seguimiento		
	Estatinas N=555	No estatinas N=852	P value*
Urgencias	328 (59,1%)	471 (55,3%)	0,158
Hospitalización	173 (31,2%)	282 (33,1%)	0,450
ICC al seguimiento	122 (22,0%)	195 (22,9%)	0,691
Embolismo	51 (9,2%)	63 (7,4%)	0,228
Hemorragia mayor	39 (7,0%)	58 (6,8%)	0,874
Hemorragia menor	46 (8,3%)	66 (7,7%)	0,714
Muerte	193 (34,8%)	401 (47,1%)	0,000

*Chi-cuadrado

Conclusiones

1. Recibir tratamiento con estatinas puede prolongar el tiempo hasta la recidiva de la FA tras una CVE programada.
2. Hemos encontrado una tendencia no significativa en la reducción de recidivas de la FA asistida en Urgencias, en los pacientes en tratamiento con estatinas.
3. Recibir tratamiento con estatinas en prevención primaria puede disminuir la mortalidad en pacientes con FA.
4. No hemos encontrado diferencias en otros eventos adversos a largo plazo (hospitalizaciones, embolismo, etc.)
5. Deberían realizarse futuros estudios aleatorizados que valoren de forma específica y controlada el efecto pleiotrópico de las estatinas sobre la recidiva de FA y sobre la morbilidad.

Conflicto de interés: Ninguno

1. Oesterle A, Liao JK. The Pleiotropic Effects of Statins - From Coronary Artery Disease and Stroke to Atrial Fibrillation and Ventricular Tachyarrhythmia. Curr Vasc Pharmacol. 2019;17(3):222-232.
2. Pinal-Fernandez I, Casal-Dominguez M, Mammen AL. Statins: pros and cons. Med Clin (Barc). 2018;150(10):398-402.